

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Martin Reincke

Schwerpunkt Endokrinologische Forschung
Arbeitsgruppe Prof. Dr. med. Nicole Reisch

Disorders of Sex Development -
Deskriptive Analyse des Patientenkollektivs an der Medizinischen Klinik IV
des Klinikums der Universität München

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Sebastian Seiler
aus München

2018

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatlerin: Prof. Dr. med. Nicole Reisch
Mitberichterstatte: Prof. Dr. med. Søren W. Gersting
PD Dr. Roxana Popovici

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 17.05.2018

Eidesstattliche Versicherung

Name, Vorname: Seiler Sebastian

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema „Disorders of Sex Development - Deskriptive Analyse des Patientenkollektivs an der Medizinischen Klinik IV des Klinikums der Universität München“ selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe. Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, den 04.07.2018

Ort, Datum

Sebastian Seiler

Unterschrift Doktorand

Gewidmet meinen lieben Eltern

Inhaltsverzeichnis

1... Einleitung	1
1.1 Disorders of Sex Development (DSD)	1
1.1.1 Nomenklatur.....	1
1.1.2 Embryonalentwicklung und pathophysiologische Grundlagen	5
1.1.3 Allgemeine Therapieprinzipien in der Behandlung von DSD	7
1.1.4 Adrenogenitales Syndrom	9
1.1.5 Turner-Syndrom	12
1.1.6 Klinefelter-Syndrom	14
1.2 Zielsetzung	15
2... Material und Methoden	16
2.1 Identifizierung der DSD-Patienten	16
2.2 Datenerhebung und -analyse	17
2.2.1 Diagnosen und Komorbiditäten	18
2.2.2 Karyotyp und Gender	18
2.2.3 Alter, BMI und Familienanamnese	18
2.2.4 Medikamentöse, Operative, Psychologische Therapie / Compliance	19
2.2.5 Pubertätsentwicklung, Menstruation, Begleitsymptome	19
2.2.6 Weiterführende Diagnostik	20
3... Ergebnisse	21
3.1 Auswertung der Stichwortsuche und der ICD-10 Suche	21
3.2 Analyse der erhobenen Daten	22
3.2.1 Diagnosen	22
3.2.2 Karyotyp und Gender	25
3.2.3 Alter, Größe, BMI und Familienanamnese	26
3.2.4 Komorbiditäten	29
3.2.5 Spezielle Ergebnisse: Adrenogenitales Syndrom.....	31
3.2.6 Spezielle Ergebnisse: Klinefelter-Syndrom (47,XXY DSD)	36
3.2.7 Spezielle Ergebnisse: Turner-Syndrom (=45,X0 ggf. Mosaik DSD).....	38
3.2.8 Spezielle Ergebnisse seltenerer DSD	40
3.2.8.1 46,XY DSD DAX-1 damaged	40
3.2.8.2 46,XX testicular DSD SRY+	40
3.2.8.3 46,XY/45X0 und 46,XY Gonadendysgenese	41
3.2.8.4 46,XY DSD PAIS.....	42
4... Diskussion	43
4.1 Diskussion der Methoden	43
4.2 Diskussion der Ergebnisse	44
4.2.1 Häufigkeitsverteilung der DSD-Diagnosen	44
4.2.2 Alter bei Erstdiagnose und Diagnose-weisendes Symptom	44
4.2.3 Karyotyp und Gender	46
4.2.4 Komorbiditäten	46
4.2.5 Adrenogenitales-Syndrom.....	47
4.2.6 Klinefelter-Syndrom	50
4.2.7 Turner-Syndrom	51
4.3 Ausblick	52
5... Anhang: Fragebögen zur prospektiven Datenerhebung.....	53
6... Zusammenfassung.....	66
7... Literaturverzeichnis.....	67
8... Verzeichnis der Abkürzungen und Akronyme (alphabetisch)	71
9... Danksagung.....	72

1 Einleitung

1.1 Disorders of Sex Development (DSD)

1.1.1 Nomenklatur

Der Begriff „*Disorders of sex development*“ (DSD) umfasst eine Gruppe von seltenen, angeborenen Erkrankungen, die Einfluss auf die chromosomale, gonadale und anatomische Geschlechtsentwicklung haben. Gleichbedeutend werden die Synonyme „*Disorders of sex differentiation*“ und „*Differences of sex development*“ verwendet (1).

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, alle DSD-Patienten¹ der Medizinischen Klinik IV des Klinikums der Universität München zu identifizieren und ihre Krankheitsgeschichten, ihre Therapie und den aktuellen Gesundheitszustand zu erfassen. Da es sich bei DSD um zum Teil sehr seltene Erkrankungen handelt, war erwartungsgemäß nicht das komplette DSD-Spektrum vertreten. In Tabelle 1 sind zahlreiche DSD und deren Häufigkeit zusammengefasst.

Im Rahmen eines *Consensus Statements* der *European Society for Paediatric Endocrinology* (ESPE) und der *Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society* (LWPES) aus dem Jahr 2006 wurde eine neue Nomenklatur für DSD vorgeschlagen. Die neue Nomenklatur soll zum einen neueren Erkenntnissen im Bereich der Genetik und Molekularbiologie Rechnung tragen und zum anderen die unspezifischen, sowie für die Betroffenen als zum Teil unangenehm empfundenden Bezeichnungen wie Hermaphroditismus, Pseudohermaphroditismus oder Intersexualität ablösen (1-4). Jedoch wird auch die neue Nomenklatur als nicht unproblematisch angesehen, da sie die verschiedenen Zustände weiterhin pathologisiere (5).

Zunächst werden einige Begriffe der alten und neuen Nomenklatur vorgestellt und definiert:

- Intersexualität: Eine eindeutige Zuordnung zum männlichen oder weiblichen Geschlecht ist aufgrund des Genotyps aus anatomischer und/oder hormoneller Sicht nicht möglich. Letztlich handelt es sich hierbei um einen Sammelbegriff. Er wird im Rahmen der neuen Nomenklatur abgelöst durch die Bezeichnung DSD.

¹ Der Begriff „Patient“ schließt im Folgenden sowohl die Begriffe „Patientin“ als auch „Patient“ ein. Aufgrund der Komplexität des Geschlechterbegriffes insbesondere angesichts der behandelten Thematik soll dies die Lesbarkeit der Arbeit verbessern.

- In der aktuellen Nomenklatur werden DSD nach vorliegendem Karyotyp eingeteilt (1):

- Sex chromosome DSD: z.B. Turner-Syndrom und Klinefelter-Syndrom
- 46,XY DSD
 - Störungen der gonadalen Entwicklung (z.B. Swyer Syndrom)
 - Störungen der Androgensynthese oder -wirkung (z.B. AIS)
 - Andere (z.B. Isolierte Hypospadie, isolierter Mikropenis)
- 46,XX DSD
 - Störungen der gonadalen Entwicklung (z.B. Testicular DSD SRY+)
 - Androgen Exzess (z.B. Adrenogenitales Syndrom)
 - Andere (z.B. Vaginale Atresie)

Diagnose /Alte Nomenklatur	Neue Nomenklatur	Beschreibung	Häufigkeit (LB = Lebend- geburten)	Quellen
Klinefelter-Syndrom	47,XXY DSD (80%) Auch möglich: 48,XXYY DSD, 48,XXXY DSD 49,XXXXY DSD Mosaikformen, z.B.: 46XY/47XXY DSD	Die häufigste genetische Ursache für männliche Infertilität. Typisches klinisches Erscheinungsbild: Kleine, feste Testes, spärliche virile Behaarung, Hochwuchs, mangelnde Libido, erektile Dysfunktion, Azoospermie und Gynäkomastie. <u>Komorbiditäten:</u> Varikosis, Thrombosen, Embolien, Metabolisches Syndrom, Osteoporose, Lernprobleme Diagnose häufig erst in der Pubertät/ Adoleszenz; hohe Dunkelziffer	1,6:1000 LB	(7-9)
(Ullrich-)Turner-Syndrom	45,X0 DSD (40-60%) oder Mosaikformen oder Formen mit fehlerhaftem 2. X- Chromosom (z.B. Ringchromosom oder Deletionen)	Gonosomale Monosomie bei der in allen oder einem Teil der Körperzellen ausschließlich ein (funktionsfähiges) X-Chromosom vorhanden ist. Klassischer Phänotyp: Streakgonaden, Kleinwuchs, Pterygium colli, weiter Mamillenabstand, Infertilität, Primäre Amenorrhoe. <u>Komorbiditäten:</u> Arterieller Hypertonus, Herzklappenfehler, Erkrankungen der Aorta thoracalis	0,5:1000 LB	(10;11)
Chromosomen- aberrationen außer 47,XXY DSD oder 45,X0DSD	z.B. 45X0/46XY (mixed gonadal dysgenesis) 46,XX/46,XY (chimeric DSD)	Verschiedene weitere numerische Chromosomenaberrationen mit variablen klinischen Erscheinungsbildern	0,6:1000 LB	(12)
Androgen Insensitivity Syndrome (AIS)	46,XY DSD - Disorder in androgen action	Ursächlich Mutation im Androgen-Rezeptor-Gen Klinisch verschiedene Ausprägungen: CAIS – Complete AIS PAIS – Partial AIS MAIS – Mild AIS Klinisch variable Untervirilisierung des äußeren Genitale und Vorhandensein von Hodengewebe	CAIS und PAIS Prävalenz: 0,05/ 1000 LB MAIS seltener	(12;13)
Androgen biosynthesis defects	46,XY DSD – Disorder in androgen production	Verschiedene Defekte, die die Androgenproduktion beeinträchtigen. Z.B. 5αReductase-Mangel (Fehlende Transformation von Testosteron zu DHT), StAR-Mutationen (gestörte Steroidsynthese), 17-beta-Hydroxysteroid-Dehydrogenase-Mangel (Gestörte Umwandlung von Androstendion in Testosteron)	Sehr selten Lokale Häufung in der Domenika- nischen Republik (5αRed.-Mangel)	(14;15)
LH Receptor Defect z.B. Leydig Zell- Hypoplasie/ Agenesie	46,XY DSD Disorder in androgen production	Fehlerhafte Entstehung von Leydig-Zellen aus mesenchymalem Gewebe → LH Rezeptor fehlt oder funktionell geschädigt Klinisch variables Erscheinungsbild mit unterschiedlichen Graden der Untervirilisierung	Sehr selten	(16)
Persistent mullerian duct syndrome	46,XY DSD Disorder of AMH or AMH Receptor	Es finden sich neben Hodengewebe Strukturen, die aus dem Müller-Gang hervorgehen (Uterus, Cervix, Eileiter und das obere Drittel der Vagina) bei männlichem äußeren Genitale. Ursache: Synthesedefekts des Anti-Müller-Hormons (AMH) oder einer Dysfunktion des AMH-Rezeptors	Sehr selten Etwa 200 Fälle in den letzten 50 Jahren berichtet	(17;18)
Hermaophroditismus verus	Ovotesticular DSD	Das gleichzeitige Vorhandensein von Hoden- und Ovargewebe in einem Individuum. Insgesamt sehr variables Erscheinungsbild mit meist uneindeutigem äußerem Genitale.	Sehr selten 0,001:1000 LB	(12)
Reine Gonadendysgenesie	46, XY DSD oder 46,XX DSD - Complete gonadal dysgenesis	Bei regulärem weiblichen Chromosomensatz (46,XX) kommt es zum Fehlen der Ovarien aus bisher ungeklärten Ursachen. Eine Virilisierung der äußeren Geschlechtsmerkmale ist möglich. Bei regulärem männlichen Chromosomensatz (46,XY) kommt es zu gestörter Hodenentwicklung aufgrund genetischer Defekte, die die Funktion des Y-Chromosoms stört. (=Swyer-Syndrom) → Weibliches äußeres Genitale/ „Streakgonaden“ (hohes Entartungsrisiko) Ursächlich z.B. Deletion SRY, Deletion SF-1 (+ Nebennierenagenesie)	0,03/1000	(19;20)

Diagnose /Alte Nomenklatur	Neue Nomenklatur	Beschreibung	Häufigkeit (LB = Lebend- geburten)	Quellen
Partielle Gonadendysgenese	z.B. 46,XY DSD oder 46,XX DSD Partial gonadal dysgenesis z.B. WT-1 assoziiert SOX-9 assoziiert DAX-1 assoziiert	Vielgestaltiges Bild bei dem Keimzellgewebe zwar angelegt, aber dysplastisch ist. Auch hinsichtlich des äußeren Genitale variantenreiche Entität Beispiele: <u>Mutationen im WT-1 Gen:</u> (Mit erheblicher Komorbidität) Denys-Drash-Syndrom: <i>Wilms-Tumor oder mesingeale Sklerose bei Mutation</i> WAGR-Syndrom: <i>Wilms-Tumor, Aniridie, Genitalanomalien, Retardierung</i> Frasier-Syndrom: <i>Streak Gonaden und Hochrisiko für Gonadoblastom und Nierenversagen in der zweiten Lebensdekade</i> <u>Unterexpression von SOX-9:</u> <i>Schwere skelettale Malformationen (Kampomele Dysplasie) und unterschiedliche Grade von Gonadendysgenese von männlichen äußeren Genitalien über indifferent bis hin zum Vorhandensein von Müller- Strukturen (Uterus, Vagina und Eileiter)</i> <u>Deletion von DAX-1:</u> Nebennierenrindenhypoplasie und hypogonadotroper Hypogonadismus mit gestörter Spermatogenese	Selten	(21;22)
Adrenogenitales Syndrom (AGS) engl.: Congenital adrenal Hyperplasia (CAH)	<u>Klassisches AGS:</u> 46, XX DSD Androgen excess 21OH-Mangel oder 11betaOH-Mangel <u>Atypisches AGS</u> 46, XY DSD Disorder in androgen production z.B. 17alphaOH-Mangel	Autosomal rezessiv vererbte Störungen der Steroidbiosynthese. Zu 95% liegt ein Defekt der 21- Hydroxylase vor, der zur gestörten Synthese von Glucocorticoiden und Mineralocorticoiden führt. Die vemehrt anfallenden Vorläufermoleküle werden zu Androgenen verstoffwechselt, was beim Karyotyp 46,XX zur Virilisierung des äußeren Genitale führt, bei Mädchen und Jungen zur Pseudopubertas praecox. In etwa 2/3 der Fälle kommt es zudem zur lebensbedrohlichen Salzverlustkrise meist in der 2. oder 3. Lebenswoche. Man unterscheidet entsprechend: <ul style="list-style-type: none"> • Klassisches AGS mit Salzverlust • Klassisches AGS ohne Salzverlust • Nicht-klassisches/ Late-onset AGS (Deutlich mildere Form mit Virilisierung im Erwachsenenalter bei Frauen und Infertilität bei Männern) 	<u>Klassisches AGS:</u> 21OH-Mangel: 0,1:1000LB 11ßOH-Mangel: 0,03:1000LB <u>Atypisches AGS:</u> 3ßOH-Mangel: 0,001:1000LB 17αOH-Mangel 0,02:1000LB <u>Late-onset AGS:</u> 1:1000LB	(12;23-25)
XX-Mann-Syndrom	46,XX Testicular DSD z.B. SRY+ oder dupSOX9	Bei Karyotyp XX Ausbildung eines männlichen Phänotyps z.B. durch Translokation von SRY (Sex determining region of Y) oder Duplikation von SOX9	0,025/1000LB	(26)
Aromatase Deficiency	46,XX DSD Androgen excess, Fetoplacental DSD	Verminderte Produktion von Östrogenen. Auslösend sind Mutationen im CYP19A1-Gen (Kodiert Aromatase) und ESR1-Gen (Kodiert Östrogen-Rezeptor) Klinisch bei Karyotyp 46,XX: Virilisierung ab Pubertät, hypergonadotroper Hypogonadismus und fehlende Entwicklung sekundärer Geschlechtsmerkmale. Die Mutter virilisiert während der Schwangerschaft Bei Karyotyp 46,XY: Hochwuchs, Osteoporoseneigung	Selten	(27;28)
Vaginale Atresie		Vaginale Agenesie z.b. bei Mayer-Rokitansky-Küster- Hauser-Syndrom und CAIS	0,015/1000LB	(12)
Hypospadie		Fehlmündung der Urethra am Penischaft ventral, skrotal oder urethral letztlich aufgrund einer Fehlentwicklung des Penis. Häufig gehen damit einher Kryptorchismus, Inguinalhernie, aber auch oft im Rahmen von DSD (27% Komorbidität)	1-2/1000LB	(12;29)

**Tabelle 1: Beispiele und Häufigkeiten von DSD - angelehnt an den Nomenklaturvorschlag der
Chicago Consensus Conference 2006 der ESPE und LWPES (1)**

1.1.2 Embryonalentwicklung und pathophysiologische Grundlagen

Im Folgenden werden ein kurzer Überblick über die embryonale Geschlechtsdifferenzierung gegeben und in Kürze die pathophysiologischen Grundlagen im Weiteren noch relevanter und bereits in Tabelle 1 erwähnter DSD dargelegt.

Die embryonale Geschlechtsdifferenzierung ist ein hochkomplexer Vorgang, deren molekularbiologische Hintergründe noch nicht in allen Einzelheiten verstanden sind.

Bis zum Ende der 6. Woche der Embryonalentwicklung liegen morphologisch indifferente Gonadenanlagen vor, eine morphologische Zuordnung zu einem Geschlecht ist noch nicht möglich. Es liegen zu diesem Zeitpunkt zwei Genitalleisten vor, die in enger topographischer Nachbarschaft zu den beiden Urnieren liegen. Seit der 3. Woche der Embryonalentwicklung wandern Urkeimzellen in amöboiden Bewegungen in die Genitalleisten aus der Dottersackwand ein. Neben Urnieren und Genitalleisten finden sich ebenfalls bilateral die Urnierengänge (= Wolff-Gänge), sowie die parallel zur Urniere verlaufenden Müller-Gänge, die beide in die Kloake, dem späteren Sinus genitalis einmünden. Es besteht ein indifferentes äußeres Genitale mit der Urogenitalmembran, den Urathralfalten, den Genitalwülsten und dem Genitalhöcker (30;31).

Unter physiologischen Bedingungen ist der weitere Verlauf ab der 7. Woche der Embryonalentwicklung dann vom genetisch festgelegten Geschlecht (Karyotyp) abhängig. Entscheidend ist das Vorliegen oder Fehlen eines Y-Chromosoms, dessen kurzer Arm das Sex-determining-region-of-Y-Gen (SRY) trägt. Dieses kodiert den Hoden-determinierenden Faktor (TDF - engl. Testis-determining factor) der eine Gen-Kaskade auslöst, die zur Entwicklung der männlichen Geschlechtsorgane führt. Bei Fehlen des TDF kommt es zur Entwicklung weiblicher Geschlechtsorgane.

Bei Vorliegen des SRY kommt es zunächst zur Entwicklung von Hodengewebe aus der indifferenten Gonadenanlage. Hierbei handelt es sich um einen hochkomplexen molekularbiologischen Vorgang. Einige Gene, die dabei eine entscheidende Rolle spielen, sind bekannt. Das Wilms-Tumor-Suppressor-Gen 1 (WT1) und der Steroidogenic Factor 1 (SF1) beispielsweise bewirken eine vermehrte Expression von SRY. SRY führt zur starken Expression von SRY-related-HMG-box Gen 9 (SOX-9). SOX-9 setzt mehrere, komplexe Kaskaden mit zum Teil positivem Feedback-Mechanismus in Gang, die die Differenzierung des Hodengewebes vorantreiben (16). Der Kernrezeptor DAX-1 (Dosage-sensitive sex reversal - Adrenal hypoplasia congenital, critical region on the X chromosome 1 – Gen: NROB1) spielt bei der Entwicklung von Hodengewebe und der Entwicklung der Nebenniere eine wichtige Rolle, wenngleich die genaue molekularbiologische Funktion noch unklar ist. Offenbar antagonisiert DAX-1 zum Teil

die Wirkungen von SRY, weshalb es auch als Anti-Testes-Gen bezeichnet wird (26). Zahlreiche Studien betonen aber insgesamt eine überwiegend transkriptionsfördernde Funktion (32). Klinisch kommt es bei Deletion des DAX-1 Gens bei Vorliegen des Karyotyps 46,XY zu einer Nebennierenrindenhypoplasie (X-linked adrenal hypoplasia congenital = AHC) mit primärer Nebennierenrindeninsuffizienz und Nebennierenkrise bei Geburt und hypogonadotropem Hypogonadismus bei Pubertätsbeginn mit gestörter Spermiogenese. Eine Duplizierung von NROB1 führt zu einer Hodendysgenese (33). Es werden zunehmend neue Mutationen des NROB1-Gens und klinische Varianten mit unterschiedlichen Phänotypen entdeckt. Bei Auftreten einer Nebennierenkrise und Ausschluss eines Adrenogenitalen Syndroms sollte eine genetische Untersuchung erfolgen (34).

Nach abgeschlossener Entwicklung des Hodengewebes mit Leydig und Sertoli-Zellen kommt es zur weiteren Reifung der männlichen Geschlechtsorgane. Das in den Sertoli-Zellen des Hodens produzierte Anti-Müller-Hormon (AMH) führt zur Degeneration der Müller-Gänge über den dort befindlichen AMH-Rezeptor. Das in den Leydig-Zellen des Hodens produzierte Testosteron führt über die Androgenrezeptoren der Wolff-Gänge zu deren Differenzierung in Epididymidis, Ductus deferrens und Samenblasen. Durch das Enzym 5-alpha-Reductase2 wird Testosteron zu Dihydrotestosteron (DHT) umgewandelt, was zur Reifung von Prostata und Virilisierung der externen Geschlechtsmerkmale führt. Das Fehlen von AMH und Testosteron führt zur Degeneration der Wolff-Gänge, sowie zur Differenzierung der Müller-Gänge zu den inneren weiblichen Geschlechtsorganen (Uterus, Cervix, Eileiter und das obere Drittel der Vagina) und zur Feminisierung des äußeren weiblichen Genitales (16;30;35;36).

1.1.3 Allgemeine Therapieprinzipien in der Behandlung von DSD

Bis zum Ende des 20. Jahrhunderts wurde angenommen, dass ein Kind zum Zeitpunkt der Geburt psychologisch sozusagen geschlechtsneutral ist und die Geschlechtsidentität dann allein durch Einfluss von Erziehung und Umweltfaktoren gebildet wird (37). Entsprechend wurden ein möglichst frühes *Gender Assignment* und eine frühe operative Therapie angestrebt. Das *Gender Assignment* richtete sich vor allem nach dem Erscheinungsbild des äußeren Genitale. Maßgeblich für die Entscheidung, welchem Geschlecht ein Kind zugeordnet wird, war das Ziel, ein chirurgisch möglichst ästhetisches und sexuell funktionsfähiges Ergebnis zu ermöglichen. Die Eltern wurden angehalten das uneindeutige Geschlecht nicht zu thematisieren oder Angehörigen davon zu berichten, um eine möglichst ungestörte Entwicklung der Geschlechtsidentität zu begünstigen (38;39). Das Paradigma der *Gender-Neutralität* erscheint jedoch aufgrund neuerer Erkenntnisse nicht mehr haltbar. Verschiedene Untersuchungen haben beispielsweise gezeigt, dass fetale Androgenexposition einen messbaren Einfluss auf das spätere Verhalten und die cerebrale Entwicklung hat (40;41). Zudem weiß man heute, dass viele DSD-Patienten trotz oben durchgeführter Therapie *Gender-Dysphorie* beklagen (38).

Die aktuellen Therapieempfehlungen haben nicht die unbedingte Konkordanz zwischen *Gender Assignment* und späterer *Gender Identity* zum Ziel, sondern vielmehr gute Lebensqualität, einen guten allgemeinen Gesundheitszustand und allgemeines Wohlbefinden, sowie eine optimale soziale Integrationsfähigkeit (42). Derzeit werden folgende grundsätzliche Therapieprinzipien empfohlen: Das *Gender Assignment* darf nicht vor Evaluation durch ein Experten-Team erfolgen. Die primäre Evaluation und die lebenslange Therapiebegleitung sollen von einem erfahrenen, multidisziplinären Team (Mitarbeiter der pädiatrischen Endokrinologie, Urologie, Gynäkologie, Humangenetik, Neonatologie, Psychiatrie und Sozialdienst) an einem spezialisierten Zentrum durchgeführt werden. Alle Patienten sollen ein *Gender Assignment* erhalten. Die Patienten und deren Eltern müssen in diagnostische Erwägungen und Therapieentscheidungen miteinbezogen werden (1;43;44).

Als erster Schritt im Management von DSD steht die Diagnosefindung. Aufgrund zahlreicher neuer Erkenntnisse über die pathophysiologischen Hintergründe, können mittlerweile 80% aller Patienten einer Diagnose zugeordnet werden (3). Die meisten Fälle von 46,XX DSD haben ein AGS. Problematischer sind die Fälle von 46,XY DSD. Hier kann nur in etwa der Hälfte der Fälle eine Diagnose gefunden werden (1;45). Die Evaluation und Diagnosefindung von DSD

beinhaltet eine körperliche Untersuchung des Habitus und des externen Genitale mit Zuordnung zur *Prader Genital Scale*, Ultraschalluntersuchung, Karyotypisierung, Labordiagnostik (17OH-Progesteron, hCG Stimulation Test, ACTH Stimulationstest, AMH, Inhibin B, Gonadotropine, Elektrolyte, Plasma-Renin-Aktivität, Aldosteron, Androstendion, Testosteron, Synacthen-Test etc.), gegebenenfalls auch Biopsien von Gonadenmaterial und Genomanalyse. Es gibt zwar diagnostische Algorithmen, jedoch sind diese aufgrund der Diversität von DSD nicht immer sinnvoll oder zielführend (46). Hinsichtlich des optimalen *Gender Assignment* bei den jeweiligen DSD besteht bisher nur begrenzte Evidenz. Bei manchen DSD gibt es bereits Daten, die eine Entscheidung nahelegen, wie z.B. bei 46,XX DSD mit AGS oder 46,XY CAIS. In beiden Fällen sollte ein weibliches *Gender Assignment* erfolgen, da die meisten Patienten im Erwachsenenalter eine weibliche *Gender-Identity* haben, auch bei ausgeprägter postpartaler Virilisierung (47;48). Prinzipiell sollte bei 46,XX DSD ein weibliches *Gender Assignment* erfolgen, wenn ein Uterus und zwei Ovarien vorhanden sind, da Pubertät und Fertilität möglich sind. 47,XY DSD sollten ein männliches *Gender Assignment* erhalten, sofern ein entwickelter Penis vorhanden ist (z.B. Hypospadie und Mikropenis) (3;20). Insgesamt ist das *Gender Assignment* weiterhin eines der heikelsten und schwierigsten Bereiche im Management von DSD. Es gibt Daten die zeigen, dass ein großer Teil von DSD-Patienten (46,XX DSD [27.3 %] und 46,XY DSD [45.5 %]) ein Unwohlsein bezüglich des Geschlechts empfinden (49).

Die chirurgische Therapie umfasst Gonadektomien und verschiedenartige „korrigierende“ Operationen des äußeren Genitales. Die Notwendigkeit und Dringlichkeit einer Gonadektomie hängt von der jeweiligen DSD ab. Bei bestimmten DSD, wie dem Frasier-Syndrom oder dem Denys-Drash-Syndrom, besteht eine deutlich erhöhte Entartungswahrscheinlichkeit, weshalb hier eine rasche Gonadektomie angestrebt werden sollte. Jedoch besteht für den optimalen Zeitpunkt und die Notwendigkeit von Gonadektomien und feminisierenden oder maskulinisierenden Korrektur-OPs bisher keine sichere Evidenz. Eine frühe Operation in der Kindheit birgt das Risiko, dass das festgelegte Geschlecht nicht der späteren *Gender Identity* entspricht. Außerdem ist nicht klar, ob Operationstechniken im Erwachsenenalter ein besseres funktionelles und ästhetisches Ergebnis erzielen. Letztlich handelt es sich auch um eine ethische Frage, ob Eltern die Frage der Geschlechtszuordnung für Betroffene bereits im Kindesalter beantworten dürfen. Andererseits kann ein indifferentes äußeres Genitale eine starke psychische Belastung in der Kindheit und Jugend darstellen. Außerdem bringt ein Eingriff im Erwachsenenalter auch eine große psychische Belastung mit sich. Viele Patienten mit 46,XX DSD AGS geben an, froh darüber zu sein, im Kindesalter operiert worden zu sein (3;50;51).

Ein weiterer wichtiger therapeutischer Angriffspunkt ist die Hormonsubstitution. Auf diese wird genauer im Folgenden bei der Beschreibung der für diese Arbeit relevanten DSD eingegangen.

1.1.4 Adrenogenitales Syndrom

Das Adrenogenitale Syndrom (AGS, engl.: Congenital adrenal Hyperplasia = CAH) ist mit einer Prävalenz von ca. 0,1:1000 eine verhältnismäßig häufige DSD und wird verursacht durch verschiedene autosomal rezessiv vererbte Störungen der Steroidbiosynthese. In über 90% liegt dem AGS ein Defekt des Enzyms 21-Hydroxylase zu Grunde (Gen: CYP21A2). Seltener Ursachen sind andere Enzymdefekte wie der 11-beta-Hydroxylase- oder der 17-alpha-Hydroxylase-Mangel auf die in Abbildung 1 kurz eingegangen wird. Der 21-Hydroxylase-Mangel führt letztlich zu einer gestörten Glucocorticoidsynthese. Je nach Ausprägungsgrad ist auch die Mineralocorticoidsynthese beeinträchtigt. Das führt zu einer vermehrten Stimulation der Nebennierenrinde durch die Hypophyse mittels ACTH. Eine Nebennierenrindenhypertrophie ist die Folge. Außerdem fallen vermehrt Vorläufermoleküle der Steroidbiosynthese an, die dann zu Androgenen verstoffwechselt werden, was zum klinischen Bild des klassischen AGS führt (52).

Bei AGS-Patienten mit dem Karyotyp 46,XX besteht bereits bei Geburt ein – in variablem Ausmaß – virilisiertes äußeres Genitale bei gleichzeitigem Vorhandensein von Uterus und Ovarien. Bei Mädchen und Jungen kommt es beim unbehandelten AGS zur Pseudopubertas praecox mit zunächst vermehrtem Längenwachstum, dann aber vorzeitigem Schluss der Epiphysenfugen und letztlich Minderwuchs im Erwachsenenalter. Bei Vorliegen des Karyotyps 46,XY kommt es bei inadäquater oder fehlender Behandlung im Verlauf zur Entstehung von gutartigen testikulären adrenalen Resttumoren (TART), die mit einer Glucocorticoiduntersubstitution und Infertilität assoziiert sind. Die Fertilität kann bei beiden Geschlechtern eingeschränkt sein (53). In etwa 75% aller AGS-Fälle kommt es – sofern unbehandelt – zudem zu einer lebensbedrohlichen Salzverlustkrise meist in der 2. oder 3. Lebenswoche, die aus einem im Rahmen des Steroidsynthesedefekts auftretenden Aldosteronmangel resultiert. Je nach Verlaufsform unterscheidet man entsprechend das Klassische AGS mit Salzverlust und das Klassische AGS ohne Salzverlust (24;54).

Beim Nicht-klassischen AGS, oder auch late-onset AGS handelt es sich um eine milde Verlaufsform bedingt durch eine nur gering reduzierte Enzymaktivität, bei der die Glucocorticoidsynthese intakt es, es aber dennoch zur Anhäufung von Vorläufermolekülen kommt, die zu Androgenen verstoffwechselt werden. Milde Virilisierung, Hirsutismus, sowie Zyklusunregelmäßigkeiten bei Frauen und Infertilität bei Männern können die Folge sein. Das Nicht-klassische AGS ist mit einer Prävalenz von 1:1000 deutlich häufiger als das klassische AGS (55;56).

Die Diagnose AGS kann prinzipiell durch das klinische Bild (Virilisierung, Infertilität oder Salzverlustkrise) und die typische Laborkonstellation gestellt werden (Deutlich erhöhtes 17-Hydroxyprogesteron, erhöhte Konzentrationen von 21-Desoxycortisol, Androstendion, Testosteron und bei AGS mit Salzverlust gesteigerte Plasma-Renin-Aktivität und ein verringerter Quotient aus Aldosteron und Plasma-Renin-Aktivität) (57). Seit 1999 werden in Bayern, seit 2005 im gesamten Bundesgebiet, alle Neugeborenen auf das Vorliegen eines AGS gescreent. Dies erfolgt im Rahmen des erweiterten Neugeborenenenscreening im Rahmen eines Suchtests auf 17-Hydroxyprogesteron im Serum mittels Immunoessay. Positive Screeningergebnisse müssen durch weiterführende Tests bestätigt werden (58). Durch das Screening lassen sich Morbidität und Mortalität signifikant senken (59). In den meisten westlichen Ländern werden Neugeborene mittlerweile auf AGS gescreent. Pränatale Diagnostik – zum Beispiel bei Risikofamilien – aus fetalem DNA-Material, das aus dem Blut der Mutter extrahiert werden kann, ist prinzipiell möglich (60). Eine Behandlung des AGS vor der Geburt mittels Glucocorticoidtherapie der Mutter ist jedoch mit zahlreichen negativen Effekten verbunden und wird derzeit nicht außerhalb eines experimentellen Settings empfohlen (57;61).

Die Therapie des AGS besteht in der nach Diagnosestellung unmittelbar begonnenen oralen Supplementierung von Glucocorticoiden, sowie bei zusätzlichem Salzverlust einer Mineralocorticoidsubstitution (und Kochsalzsubstitution in der Kindheit). Die Verwendung von Hydrocortison, das dem physiologischen Cortisol entspricht, wird in der Kindheit empfohlen. Die Applikation sollte in 2-3 Einzeldosen pro Tag erfolgen. Im Erwachsenenalter finden Hydrocortison und auch synthetische Glucocorticoide mit veränderter Pharmakokinetik wie Prednisolon und in bestimmten Fällen auch Dexamethason Anwendung (54). Eine optimale Dosistitration ist nötig, um einerseits ein iatrogenes Cushing-Syndrom zu vermeiden, andererseits aber auch eine ausreichende Therapie zu gewährleisten. Die Dosis muss im Rahmen von schweren Infekten, Gastroenteritiden und schwerem körperlichen Stress wie z.B. bei schwerem Trauma, peripartal oder perioperativ adäquat erhöht werden, da hier ein erhöhter Glucocorticoidbedarf besteht und bei Untersubstitution Salzverlustkrisen drohen (56;57).

Therapieziele sind die Vermeidung von Salzverlustkrisen bzw. die adäquate Behandlung derselben, Vermeidung von Virilisierung und TART, Erreichen von adäquatem Längenwachstum und guter Lebensqualität, sowie die Vermeidung von Nebenwirkungen inadäquat hoher Glucocorticoidtherapie und Komorbiditäten wie kardiovaskuläre Erkrankungen. Ein lebenslanges Therapiemonitoring ist notwendig. Es müssen regelmäßige, mindestens jährliche Laborkontrollen durchgeführt werden. 17-Hydroxprogesteron hat sich hier als guter Marker für eine Überbehandlung erwiesen, Androstendion als Marker für Untersubstitution. Die Bestimmung von Testosteron, Gonadotropinen, der Plasma-Reninaktivität und Elektrolytkonzentrationen sind ebenfalls nötig. Außerdem sind die Erhebung von klinischen Zeichen der Unter- (Addison-Krise, Virilisierung, Zyklusunregelmäßigkeiten, Infertilität, TART) und Übersubstitution (iatrogenes Cushing-Syndrom), sowie Bestimmung von Vitalparametern, Körpergröße, Gewicht und Knochendichte nötig. Im Erwachsenenalter sind gynäkologische Untersuchung bzw. Hodenultraschall nötig, bei Kinderwunsch ggf. ein Spermogramm (54).

Bei AGS-Patienten mit Karyotyp 46,XX, die ein männliches *Gender Assignment* erhielten, sind oft chirurgische Genitoplastien nötig, genau wie bei stark virilisierten weiblichen Patienten. Es gibt keine Evidenz für den richtigen Zeitpunkt und die beste Operationstechnik hinsichtlich des Langzeit-Outcomes. Ob und wann eine operative Therapie durchgeführt wird, sollte im Rahmen eines interdisziplinären Spezialistenteams zusammen mit den Eltern und ggf. mit dem Patienten selbst entschieden werden. Feminisierende oder maskulinisierende Operationen sollten in jedem Fall an einer Zentrumsklinik von einem erfahrenen Operateur durchgeführt werden (57).

AGS-Patienten haben statistisch eine im Mittel um 6 Jahre reduzierte Lebenserwartung und eine deutlich erhöhte Komorbidität (62-64). Auch das psychosoziale Outcome ist nicht optimal (65). In Zukunft könnten neue Operationstechniken bei Korrektur-OPs, bessere Daten zum Langzeit-Outcome derzeitiger Therapiekonzepte, moderne Glucocorticoidpräparate mit physiologischer zirkadianer Freisetzung und andere moderne medikamentöse Ansätze (z.B. Abirateron) sowie verbesserte diagnostische Möglichkeiten zu einer besseren Versorgung von AGS-Patienten führen (25;50;66).



Zona glomerulosa

Beim 21-Hydroxylase-Mangel kommt es zu gestörter Glucose- und Mineralocorticoidsynthese über den negativen

Beim 11beta-Hydroxylasemangel, einer selteneren Ursache des AGS, kommt es neben der übermäßigen Androgenproduktion zu einem Mineralocorticoidexzess, da das vermehrt anfallende Substrat Desoxycorticosteron mineralcorticoide Wirkung hat. Neben der Virilisierung entwickeln die Patienten entsprechend sehr früh eine Hypertonie und Hypokaliämie. Die Behandlung erfolgt wie beim 21-Hydroxylasemangel mittels Glucocorticoiden (67).

Es bestehen zahlreiche Komorbiditäten. Ein Drittel aller TS-Patienten haben angeborene kardiovaskuläre Anomalien – insbesondere Aortenisthmusstenose und bikuspidale Aortenklappe sind häufig. Darüber hinaus sind Autoimmunerkrankungen (Zöliakie, Autoimmunthyreoiditis, Chronische Darmerkrankungen) zu nennen, sowie Osteoporose, sensorineuraler Hörverlust, Nierenfehlbildungen (Hufeisenniere, Ureter duplex) und Hüftdysplasie (11;71). Es besteht aufgrund der Komorbidität eine um bis zu 12,5 Jahre reduzierte Lebenserwartung (72).

Diagnostisch wegweisend sind häufig Minderwuchs und die primäre Amenorrhoe. Die Diagnose wird mittels Karyogramm gestellt. Wünschenswert ist natürlich eine Diagnose zu einem deutlich früheren Zeitpunkt. Im pränatalen Ultraschall können Nackentransparenz, zystisches Hygrom, Wachstumsverminderung, Aortenisthmusstenose oder Hufeisenniere Anlass zur pränatalen oder postnatalen Diagnostik geben (73).

Neben der Erstevaluation, der zielgerichteten, regelmäßigen, lebenslangen Verlaufskontrollen und Therapie der Komorbiditäten sind die Behandlung des Minderwuchses, sowie des Hypogonadismus entscheidend. Zur Behandlung des Minderwuchses sollte ab dem 9. Lebensmonat bis zum Erreichen eines Knochenalters von 14 Jahren eine Therapie mit *Growth Hormon* (GH) erfolgen. Bei Mädchen, die älter als 9 Jahre alt sind, kann in Einzelfällen zusätzlich ein anaboles Steroid (z.B. Oxandrolon) verabreicht werden.

Eine Sexualhormontherapie ist für die sexuelle Entwicklung und Erhaltung der Knochendichte entscheidend (71). In welchem Alter die Sexualhormontherapie begonnen und damit die Pubertät induziert werden sollte und nach welchem Schema, ist weiterhin Gegenstand der Forschung. Ein einheitliches evidenzbasiertes Therapieregime gibt es bislang nicht, wenngleich auch eine *Consensus Guideline* aus dem Jahr 2007 vorliegt, aus der auch oben genannte Empfehlungen zur GH-Therapie hervorgehen (74;75). In der aktuellen ESHRE Leitlinie aus dem Jahr 2016 zur Behandlung der primären Ovarialinsuffizienz wird der Beginn einer niedrig-dosierten Therapie mit 17beta-Östradiol im Alter von 12 Jahren empfohlen (76). Für Patienten, die zu einem späteren Zeitpunkt diagnostiziert werden, gibt es keine klaren Richtlinien. Die Erstdiagnose erfolgt häufig erst einige Jahre später und stellt eine therapeutische Herausforderung dar (77). Calcium- und Vitamin D-Substitution sind ab dem 10. Lebensjahr zur Prävention und Behandlung einer Osteoporose indiziert. Bei Vorliegen eines defekten Y-Chromosoms sollte aufgrund des erhöhten Entartungsrisikos eine laparoskopische Gonadektomie angestrebt werden.

Spontane Empfängnis bei TS stellt eine Rarität dar. Ein pragmatischer Ansatz zur Behandlung der Infertilität ist die Kryokonservation von Oozyten und spätere in-vitro Fertilisation. Vor

allen bei Mosaikformen können bei einem geringen Teil der TS-Patienten Oozyten gewonnen werden. Dies sollte allerdings bereits zu Beginn der Pubertät geschehen, da die Ovarialreserve nach der Menarche meist rasch verbraucht ist. Andere Methoden wie die Kryoasservation von Ovarialgewebe befinden sich noch in einer experimentellen Phase. Die Eizellspende ist theoretisch möglich, aber in Deutschland verboten. Zu bedenken ist jedoch, dass bei Schwangerschaften von TS-Patientinnen ein deutlich erhöhtes Risiko für Fehlgeburten und zum Teil lebensbedrohliche kardiovaskuläre Komplikationen wie zum Beispiel Aortendissektionen besteht (70;73;78).

1.1.6 Klinefelter-Syndrom

Das Klinefelter-Syndrom (KS) ist die häufigste genetische Ursache für männliche Infertilität (ca. 1,6:1000 Lebendgeburten). Diesem liegt eine numerische gonosomale Chromosomenaberration zugrunde. Zusätzlich zum männlichen Karyotyp findet sich mindestens ein zusätzliches X-Chromosom. In 80% der Fälle liegt der Karyotyp 47,XXY vor, aber auch Mosaikformen und höhergradige Aneuploidien werden dem KS zugerechnet (siehe Tabelle 1). Der klassische Phänotyp ist charakterisiert durch Hochwuchs, kleine, feste Testes, Gynäkomastie und klinische Zeichen des Hypogonadismus (spärlicher Bartwuchs, verminderte Libido, erektile Dysfunktion). Darüber hinaus bestehen in den meisten Fällen eine Azoospermie, sowie Infertilität (8;9;79).

Das KS ist mit einer Reihe von Komorbiditäten verbunden. Besonders häufig sind Metabolisches Syndrom, Diabetes mellitus Typ 2, Osteopenie/ Osteoporose, Thrombosen/ Embolien, Epilepsie und Lernstörungen. Es besteht außerdem ein gering erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Mammakarzinoms, sowie mediastinaler Keimzelltumoren. Bedingt durch diese Begleiterkrankungen wird eine Reduktion der Lebenserwartung von 5-11 Jahren angenommen (9;80;81). Da die Komorbidität durch adäquate Therapie des Hypogonadismus signifikant reduziert werden kann, ist eine frühzeitige Diagnose wichtig (82). In der Regel wird das KS erst in der Adoleszenz z.B. zur Abklärung eines unerfüllten Kinderwunsches diagnostiziert. Es wird vermutet, dass nur 25% aller KS-Fälle tatsächlich diagnostiziert werden (79). Die Verdachtsdiagnose kann aufgrund des oben beschriebenen typischen Habitus gestellt werden, insbesondere das geringe Hodenvolumen (durchschnittlich 2-3ml pro Hoden) ist wegweisend (83). Die zytogenetische Bestimmung des Karyotyps ist diagnosesichernd. Laborchemisch findet sich klassischerweise eine verminderte Testosteronkonzentration. Charakteristisch ist außerdem eine vermehrte Konzentration von FSH. Eine Knochendichtemessung, sowie ein Spermogramm runden das Bild ab.

Therapeutisch steht primär die Therapie des Hypogonadismus mittels Testosteronsubstitution im Vordergrund, da diese die Lebensqualität verbessert und Spätfolgen verhindern kann. Hier orientiert man sich derzeit an den Leitlinien zur Behandlung des Hypogonadismus (84). Prinzipiell sollte die Testosteronsubstitution großzügig eingesetzt werden, auf jeden Fall aber bei klinischen Symptomen eines Hypogonadismus und Testosteronkonzentrationen unter den festgelegten Grenzwerten (85).

Eine lebenslange Substitution und ggf. Therapie der Begleiterkrankungen und entsprechendes Therapiemonitoring (Klinisch: Leistungsfähigkeit, Sexualfunktion und Wohlbefinden; Blutbild, Hormonspiegel, Knochendichte, PSA etc.) sind notwendig (86). Es gibt Hinweise dafür, dass eine sehr frühzeitige, vorübergehende Testosterontherapie zwischen dem 7. und 15. Lebensmonat bei Patienten mit KS einen positiven Einfluss auf die neuropsychologische Entwicklung hat (87). Es gibt aber keine belastbaren Daten, wann mit der Testosteronsubstitution im Allgemeinen begonnen werden sollte.

Die Behandlung der Infertilität bei KS hat sich in den letzten 20 Jahren enorm weiterentwickelt. Die mikrochirurgische testikuläre Dissektionstechnik zur Spermengewinnung (M-TESE) stellt bei Azoospermie eine neue Methode zur Spermengewinnung dar. Bei erhaltener rudimentärer Spermienproduktion kann direkt mittels intrazytoplasmatischer Spermieninjektion (ICSI) eine Befruchtung durchgeführt werden. Hier werden Erfolgsraten bis 44% beschrieben, wenngleich über das Langzeit-Outcome hinsichtlich der Gesundheit der Kinder noch keine Daten vorliegen (83;88).

1.2 Zielsetzung

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, alle DSD-Patienten der Medizinischen Klinik IV des Klinikums der Universität München zu identifizieren und retrospektiv aus den Patientenakten Informationen über Krankheitsgeschichte, Therapie und den Therapieerfolg systematisch zu erfassen und statistisch zu analysieren. Dies geschah zur Vorbereitung einer multizentrischen prospektiven Studie („DSD-Life“), in der das Langzeit-Outcome von etablierten aber letztlich bisher nicht evidenzbasierten Therapien von DSD untersucht wird. Außerdem sollten Frage- und Untersuchungsbögen zur Erstevaluation und zum Follow-Up von AGS-, TS- und KS-Patienten erstellt werden.

2 Material und Methoden

Die in dieser Arbeit vorgestellten Daten wurden retrospektiv aus den Akten ambulant und/oder stationär behandelter Patienten der Medizinischen Klinik IV des Klinikums der Universität München erhoben. Die Datenerhebung wurde im Zeitraum von März 2013 bis März 2014 durchgeführt.

2.1 Identifizierung der DSD-Patienten

Zunächst wurden alle Patienten der Medizinischen Klinik IV des Klinikums der Universität München mit einer Diagnose aus dem Formenkreis DSD identifiziert. Durch den Datenschutzbeauftragten der Klinik wurden hierzu alle vorhandenen digitalen Patientenakten im Klinik-internen Krankenhausinformationssystem „LAMP“ mittels zweier Suchläufe durchsucht. Digitalisierte Patientenakten liegen in „LAMP“ seit 2003 vor. Es wurden alle Patienten berücksichtigt, die zwischen 2003 und dem 31.12.2013 ambulant oder stationär behandelt wurden.

Im ersten Suchlauf wurden die vorliegenden digitalen Arztbriefe nach Diagnosen aus dem Formenkreis DSD durchsucht. Diese Schlagwortsuche wurde mit den Suchbegriffen der alten und neuen Nomenklatur durchgeführt (Tabelle 2).

Schlagwort	Erkrankung/ Erläuterung
Klinefelter	Klinefelter-Syndrom, 46,XXY DSD
Turner	Ullrich-Turner-Syndrom, 45,X0 DSD
Gonadendysgenese	Partielle und reine Gonadendysgenese
Hermaphroditismus	Erfasst die Entitäten Hermaphroditismus, Pseudohermaphroditismus masculinus und Pseudohermaphroditismus femininus
Hypospadie	DSD sind häufig mit Hypospadie assoziiert
DSD	Disorders of Sex Differentiation
PAIS	Partial Androgen Insensitivity Syndrome
CAIS	Complete Androgen Insensitivity Syndrome
WT1	Gen-Ort dessen Schädigung zu DSD führen kann (z.B. Denys-Drash-Syndrom, WAGR-Syndrom, Frasier-Syndrom)
SRY	Deletion oder Translokation des SRY-Gens führen zu DSD (z.B. 46,XX DSD SRY+)
DAX-1	Schädigung von DAX-1 Gens führt zu Nebennierenrindenhypoplasie und hypogonadotropem Hypogonadismus bei Pubertätsbeginn mit gestörter Spermiogenese

Tabelle 2: Auflistung der Schlagworte, die im 1. Suchlauf verwendet wurden

Haupt- und Nebendiagnosen aller Patienten werden aus gesetzlichen Gründen bei jedem Aufenthalt immer mittels ICD-10-Kodierung erfasst. In einem zweiten Suchlauf wurde LAMP also nach relevanten ICD-10 Codes durchsucht, um die Trefferwahrscheinlichkeit zu erhöhen. Die bei diesem Suchlauf verwendeten ICD-10 Codes und die entsprechende Aufschlüsselung sind in folgender Tabelle dargestellt.

ICD-10 Code	ICD-10-Gruppe	ICD-10-Diagnose(n)
E25.9	Adrenogenitale Störung	inkludiert Adrenogenitales Syndrom
E29.1	Testikuläre Dysfunktion	Anti-Müller-Hormon-Mangel Biosynthese Störung des testikulären Androgens o.n.A. Testikulärer Hypogonadismus o.n.A. 5-Alpha-Reduktase-Mangel Pseudohermaphroditismus masculinus
E34.59	Androgenresistenz-Syndrom, nicht näher bezeichnet	
Q56.1-3	Q56.1 Pseudohermaphroditismus masculinus Q56.2 Pseudohermaphroditismus femininus Q56.3 Pseudohermaphroditismus nicht näher bezeichnet	
Q96.9	Turner-Syndrom, nicht näher bezeichnet Anmerkung: Erfasst oft auch die Diagnose im Arztbrief „Ausschluss Turner-Syndrom“	
Q98.0-2+4	Klinefelter-Syndrom Anmerkung: Erfasst oft auch die Diagnose im Arztbrief „Ausschluss Klinefelter-Syndrom“	Q98.0 Karyotyp 47,XXY Q98.1 männlicher Phänotyp mit mehr als 2 X-Chromosomen Q98.2 männlicher Phänotyp mit Karyotyp 46,XX Q98.4 Klinefelter-Syndrom, nicht näher bezeichnet

Tabelle 3: Auflistung der in Suchlauf 2 verwendeten ICD-10 Codes

2.2 Datenerhebung und -analyse

Nach Identifikation des relevanten Patientenkollektivs wurden die Rohdaten sowohl aus den elektronischen, als auch aus den analogen Patientenakten zunächst mittels „Microsoft Excel Version 14.0“ gesammelt. Zusätzlich zu den Patientenakten wurde eine Klinikinterne AGS-Datenbank mit zahlreichen in der Vergangenheit gesammelten Daten zu AGS-Patienten als Datenquelle herangezogen. Diese auf Microsoft Access basierende Datenbank enthielt zu Beginn der Datenerhebung im März 2013 insgesamt 91 männliche und weibliche AGS-Patienten. In der Datenbank werden seit 2007 verschiedenartige Daten gesammelt. Diese bereits früher erhobenen Daten wurden – sofern für die vorliegende Arbeit relevant – ebenfalls verwendet. Die im Rahmen der vorliegenden Arbeit neu identifizierten AGS-Patienten wurden mit in die Datenbank integriert.

Die Datenanalyse und statistische Auswertung erfolgte mittels „IBM SPSS Version 24.0“. Die vorliegende Arbeit wurde mit „Microsoft Word Version 14.0“ verfasst. Zur Literaturverwaltung wurde „Thomson Reuters Reference Manager 12“ verwendet.

Aus den oben erwähnten digitalen und analogen Patientenakten, sowie aus der klinikinternen AGS Datenbank wurden folgende Daten erhoben:

2.2.1 Diagnosen und Komorbiditäten

Neben der DSD-Diagnose wurde das Symptom erhoben, das hinweisgebend für die Diagnosefindung war (Salzverlustkrise, Pubertas praecox/Pseudopubertas praecox, Auffälliges oder nicht eindeutig zuordbares Genitale, Screening bei bekannter Erkrankung einer der beiden Geschwister - Pränatal und Neugeborenen-Screening, Auffälliges Hormonprofil/ Abklärung Kinderwunsch, Verzögerte Pubertätsentwicklung/ Wachstumsrückstand, Musterung/ Auffälliger Habitus, Primäre Amenorrhoe). Bei Salzverlustkrise und zusätzlichem Symptom wurde die Salzverlustkrise als primäres Symptom aufgrund ihrer Lebensbedrohlichkeit als wegweisend gewertet. Außerdem wurde das Alter bei Erstdiagnose erfasst bzw. berechnet. Sämtliche Nebendiagnosen wurden erhoben.

2.2.2 Karyotyp und Gender

Neben dem Karyotyp (z.B. 46XY, 46XX, 45X0, 47,XXY etc.) wurde das primäre *Gender Assignment* nach Geburt (m/w/intersex), die aktuelle *Gender Identity* (m/w/intersex), sowie die aktuelle sexuelle Orientierung (Hetero-/Homo-/Bisexualität) bezugnehmend auf die aktuelle *Gender Identity* erhoben.

2.2.3 Alter, BMI und Familienanamnese

Aus dem Geburtsdatum wurde das Alter der Patienten in Jahren am 31.12.2013 berechnet. Es wurde das aktuelle Gewicht in kg, sowie die aktuelle Körpergröße in cm jeweils mit Erhebungsdatum aus den Akten entnommen – in der Regel war nicht ersichtlich, ob es sich dabei um gemessene oder anamnestisch erhobene Werte handelt. Daraus wurde der Body-Mass-Index (BMI) berechnet. Diese Daten wurden mit Mittelwerten des Mikrozensus 2013 des statistischen Bundesamtes für die entsprechend Altersgruppe verglichen. Darüber hinaus wurden Geburtsgröße und Geburtsgewicht ermittelt, sowie Daten zum Schwangerschaftsverlauf gesammelt, wie Gestationswoche bei Geburt und Angaben über Schwangerschaft- und Geburtskomplikationen. Desweiteren wurden Informationen zur

Familien-/ Sozialanamnese erhoben, wie Anzahl eigener Kinder und Schwangerschaften (bei männlichen Patienten auch die der Partnerin), sowie Schulabschluss und Beruf.

2.2.4 Medikamentöse, Operative, Psychologische Therapie / Compliance

Es wurde die aktuelle medikamentöse Therapie dem aktuellen Arztbrief entnommen. Es wurden Präparat und Tagesdosis bei bestehender Mineralocorticoid-/ Sexualhormon-/ Glucocorticoidtherapie erfasst. Bei letzterer wurde die Äquivalenzdosis der jeweiligen Präparate zur besseren Vergleichbarkeit berechnet. Hierzu wurden folgende Äquivalenzdosen verwendet: Hydrocortison = Faktor 1, Prednisolon = Faktor 4, Dexamethason = Faktor 70 (89;90). Es wurde erhoben, ob eine Wachstum-Hormon-Therapie in der Vergangenheit durchgeführt wurde (mit dem entsprechenden Zeitraum) oder aktuell durchgeführt wird. Dem aktuellen Arztbrief wurde außerdem die Einstellungsgüte gemäß der Einschätzung des behandelnden Endokrinologen entnommen („zu gut“, „gut“, „untersubstituiert“, „übersubstituiert“, „unbehandelt“, „massive Überdosierung“, „unbekannt“). Neben der medikamentösen Therapie wurden alle eventuellen operativen Eingriffe erhoben, die mit der Grunderkrankung in direkter Verbindung stehen (z.B. Gonadektomien, Genitoplastien, Gynäkomastiebehandlung oder Orchidopexie). Es wurde deren Art, Anzahl und Zeitpunkt erfasst. Außerdem wurde erhoben ob eine Psychotherapie durchgeführt wurde oder wird.

Es wurde außerdem erfasst, ob in der Anamnese Hinweise auf Incompliance hinsichtlich der Medikamenteneinnahme oder Follow-Up-Termine bestanden und ob diese im aktuellen Arztbrief bestehen.

2.2.5 Pubertätsentwicklung, Menstruation, Begleitsymptome

Es wurde erhoben, ob eine spontane Pubertätsinduktion erfolgte oder diese medikamentös induziert wurde. Es wurden Daten zur Menarche gesammelt, ob diese stattfand und wenn ja, in welchem Alter. Außerdem wurden aus den jeweils aktuellen Arztbriefen Angaben zur Menstruation erhoben (Dauer der Mestruation, Zyklusdauer, regelmäßig/ unregelmäßig/ primäre, sekundäre Amenorrhoe). Für DSD wichtige Symptome wie z.B. Symptome eines Cushing-Syndroms oder einer Maskulinisierung/ Femininisierung sollten soweit vorhanden erhoben werden (Hirsutismus, Striae, Seborrhoe, Akne, Acanthosis, Plethora, Galaktorrhoe, Gynäkomastie, Libido, Potenz), ebenso wie Angaben zur Hodenentwicklung (Hodenvolumen, Hodenkonsistenz, Lage der Hoden bei Geburt und aktuell).

Sofern vorhanden wurden auch Angaben zum Tanner-Stadium und der *Prader Genital Scale* mit dem jeweiligen Erhebungsdatum dokumentiert. Mittels der Einteilung von Tanner kann die Pubertätsentwicklung von Jungen und Mädchen in jeweils 5 Stadien eingeteilt werden hinsichtlich des Wachstums der weiblichen Brust, des Schamhaarwachstums und der Entwicklung des männlichen Genitale (91;92). Bei DSD Patienten kann mittels der Tannerstadien die Entwicklung der äußeren Geschlechtsmerkmale beschrieben werden.

Mit der so genannten *Prader Genital Scale* lassen sich eine beginnende Virilisierung eines primär weiblichen Phänotyps bis hin zu einer Hypospadie bei einem männlichen Phänotyp in 5 Stadien einteilen und somit Veränderungen des äußeren Genitale beschreiben (46;93).

2.2.6 Weiterführende Diagnostik

Es wurde erhoben, ob bei den einzelnen DSD-Patienten eine Knochendichtemessung erfolgt ist. Wenn ja, wurden Art der Untersuchung (DEXA oder pqCT), Datum der Untersuchung, Knochendichte (Bone mass density = BMD) in g/cm^2 , T-Werte und Z-Werte für Femur und Lendenwirbelsäule erhoben.

Sofern Daten zu Spermiogrammen vorlagen (Ejakulatvolumen, Spermiengesamtzahl und Spermienkonzentration, Spermienbeweglichkeit und Morphologie), wurden diese dokumentiert.

3 Ergebnisse

3.1 Auswertung der Stichwortsuche und der ICD-10 Suche

Im ersten Suchlauf (Schlagwortsuche in den digitalen Arztbriefen) wurden 331 Patienten identifiziert, in deren Arztbrief mindestens einmal einer der oben aufgeführten Suchbegriffe gefunden wurde. Außerdem war ersichtlich welches Schlagwort zum Treffer geführt hatte. Im zweiten Suchlauf (ICD-10 Kodierungen in LAMP) wurden 469 Patienten identifiziert, denen mindestens eine der in Tabelle 3 aufgeführten ICD-10 Kodierungen zugeordnet war. Auch hier waren die ICD-10-Codes, die zum Treffer geführt hatten, ersichtlich.

Nach diesen beiden Suchläufen wurde in einem zweiten Arbeitsschritt die Relevanz der identifizierten Patienten für die weitere Auswertung überprüft, also ob die Treffer aus der Stichwortsuche tatsächlich Patienten mit einer DSD entsprachen. Im ersten Suchlauf stellten sich 40 Treffer als relevant heraus, im zweiten Suchlauf 165. Wie erwartet gab es in beiden Suchläufen eine große Zahl von irrelevanten Treffern. Dies lag zum Beispiel daran, dass in den digitalen Arztbriefen der Ausschluss eines Klinefelter-Syndroms kodiert worden war und somit der entsprechende ICD-10-Code gefunden wurde, ohne dass die entsprechende Erkrankung vorlag. Ein weiterer, sehr häufiger Grund für falsch-positive Treffer war die Überschneidung der Buchstabenkombination „DSD“ mit der Abkürzung „dsDNA“ (Anti-Doppelstrang-DNA-Antikörper). Neben diesen irrelevanten Treffern, fanden sich zahlreiche Duplikate, die in beiden Listen auftauchten. Zusätzlich zu den 165 Patienten, die in den beiden Suchläufen ermittelt wurden, kamen 4 Patienten hinzu, die sich zwischen der Stichwortsuche im März 2013 und dem 31.12.2013 erstmals in ambulanter oder stationärer Behandlung in der Medizinischen Klinik IV des Klinikums der Universität München befanden. Insgesamt konnten also 169 DSD-Patienten ermittelt werden.

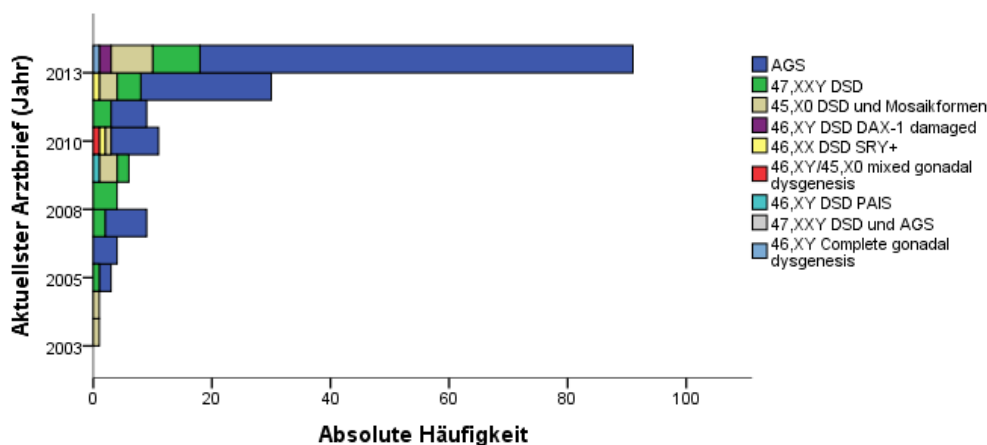


Abbildung 2: Jahr des aktuellen Arztbriefes aufgeschlüsselt nach Diagnosen; n=169

3.2 Analyse der erhobenen Daten

3.2.1 Diagnosen

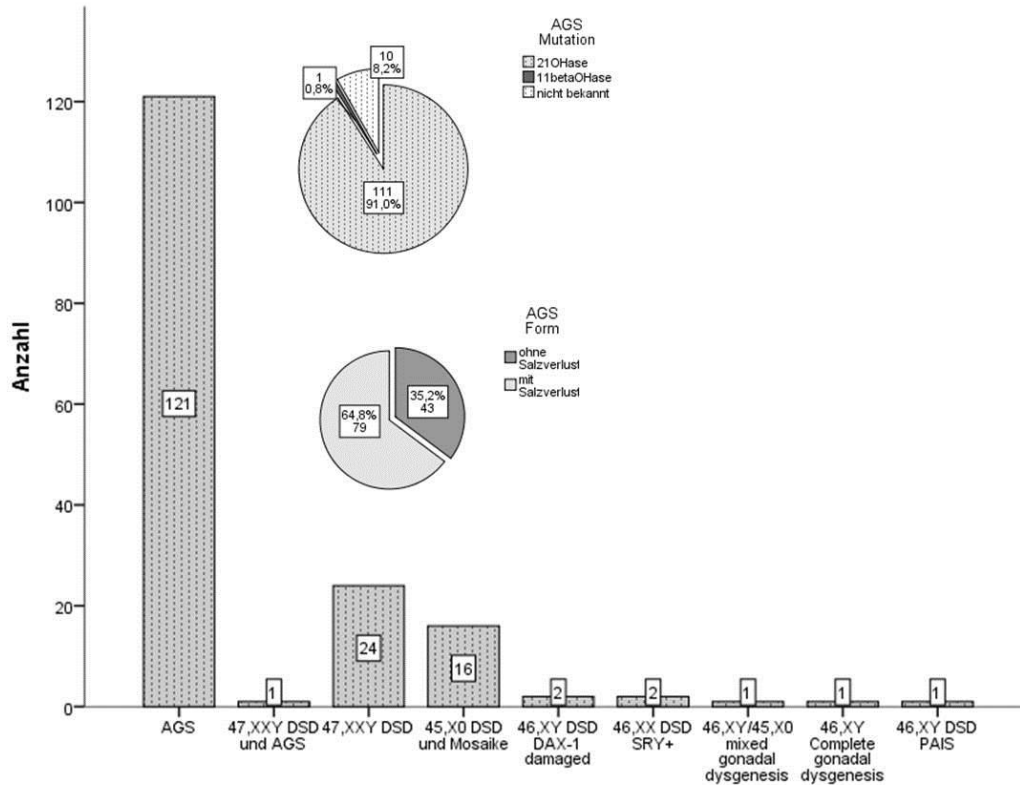


Abbildung 3: Häufigkeiten von DSD-Diagnosen und AGS-Formen; n=169

21OHase = 21-Hydroxylase; 11betaOHase = 11beta-Hydroxylase;

Von den insgesamt 169 DSD-Patienten fanden sich 122 mit Adrenogenitalem Syndrom (72,2%), 25 mit Klinefelter-Syndrom (14,8% - 1 Patient hat sowohl ein Klinefelter-Syndrom als auch ein AGS), 16 mit Turner-Syndrom (9,5%), 2 mit 46,XY DSD DAX-1-Mutation (1,2%), 2 mit 46,XX DSD SRY+ (1,2%), 1 mit 46,XY/45,X0 DSD mixed gonadal dysgenesis (0,6%), 1 mit 46,XY DSD Complete gonadal dysgenesis und 1 mit 46,XY DSD PAIS. Von den AGS-Patienten haben 79 (64,8%) eine Form mit Salzverlust, 43 (35,2%) eine Form ohne Salzverlust. Als AGS Form mit Salzverlust wurden alle AGS-Fälle mit aktuell bestehender Dauermedikation mit Mineralocorticoiden (MC) definiert. In vier Fällen wichen die im Arztbrief dokumentierten AGS-Formen von dieser Definition ab. In einem Fall lag dem AGS ein 11-beta-Hydroxylase Mangel zu Grunde, in 111 Fällen (91%) ein 21-Hydroxylasemangel, in 10 Fällen (8,2%) war die dem AGS zugrunde liegende Mutation nicht dokumentiert. 2 DSD-Patienten (beide AGS) waren zum Ende der Datenerhebung bereits verstorben. Die erhobenen Daten dieser Patienten werden in dieser Arbeit dennoch mit aufgeführt.

In 113 (66,9%) Fällen konnte das Alter bei Erstdiagnose erhoben bzw. berechnet werden. In 56 Fällen (33,1%) lagen keine diesbezüglichen Informationen vor. Insgesamt wurde bei 52 Patienten (46,0% der 113 auswertbaren Fälle) die DSD Diagnose innerhalb des ersten Lebensjahres gestellt. Im Durchschnitt wurde die Diagnose nach 7,7 Jahren gestellt (Mittelwert), der Median liegt bei 1,0 Jahren.

Da eine Salzverlustkrise als lebensbedrohliches und fulminantes Krankheitsbild die Diagnosefindung erzwingt, wird das Alter bei Erstdiagnose nun diagnosespezifisch betrachtet.

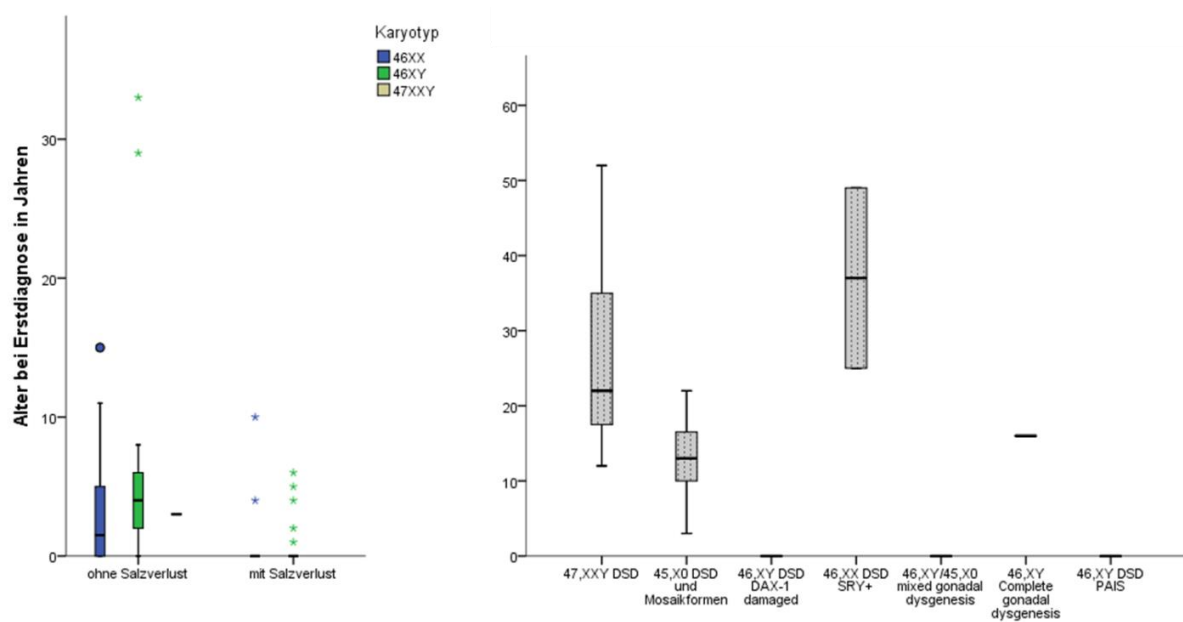


Abbildung 4: Alter bei Erstdiagnose bei den verschiedenen DSD (Boxplots); n=113

Bei AGS-Patienten mit Salzverlust (Definitionsgemäß vorliegend bei aktueller Mineralocorticoidgabe) wurde die Diagnose unabhängig vom Karyotyp in der Regel bei Geburt gestellt. Hier fanden sich insgesamt 7 Ausreißer, die in höherem Lebensalter diagnostiziert wurden. Bei AGS Patienten ohne Salzverlust wurde die Diagnose bei weiblichen Patienten früher gestellt (Mittelwert 3,8 Jahre; Median 1,5 Jahre) als bei männlichen AGS Patienten ohne Salzverlust (Mittelwert 7,4 Jahre; Median 4,0 Jahre,). Bei zwei männlichen AGS Patienten lag das Alter bei Erstdiagnose schon deutlich im Erwachsenenalter um das 30. Lebensjahr. Beim Klinefelter-Syndrom betrug das mittlere Alter bei Erstdiagnose 25,6 Jahre (Median 22,0 Jahre), beim Turner-Syndrom 13,0 Jahre (Median 13,0 Jahre). Auf die selteneren Entitäten wird weiter unten in dieser Arbeit eingegangen.

Bei 95 DSD-Patienten konnten das Symptom oder der Befund erhoben werden, der wegweisend für die Diagnosefindung war. Salzverlustkrise und Auffälliges Genitale, sowie eine frühzeitige Pubertätsentwicklung machten mit 67,0% die häufigsten Erstsymptome aller erfassten DSD aus. 10,64% der Fälle konnten im Rahmen eines Neugeborenen- oder Pränatalscreenings diagnostiziert werden, das bei bereits betroffenen Geschwistern oder Elternteilen durchgeführt wurde. In höherem Alter wurden DSD-Patienten im Rahmen einer Kinderwunschabklärung, sowie bei der Musterung oder bei verzögerter Pubertätsentwicklung auffällig.

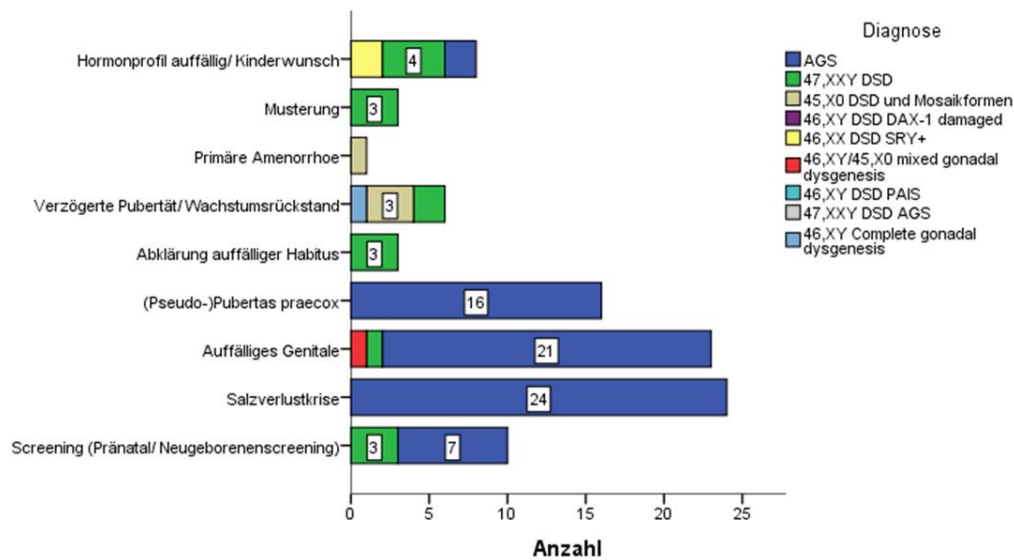


Abbildung 5: Symptom/ Befund, wegweisend für Erstdiagnose bezogen auf die jeweilige DSD; n=95

3.2.2 Karyotyp und Gender

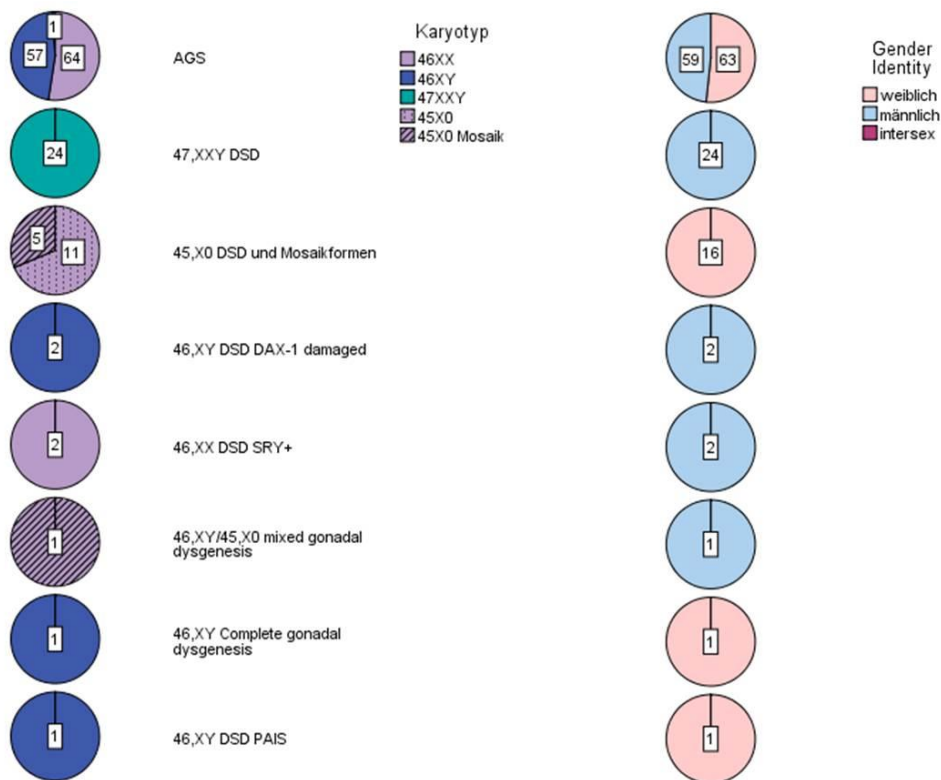


Abbildung 6: Karyotyp und Gender Identity; n=169

Bei den AGS-Patienten fanden sich die Chromosomensätze 46,XX 64-mal, 46,XY 57-mal und 47XXY einmal (AGS und Klinefelter-Syndrom). Beim Klinefelter-Syndrom lag in allen 25 Fällen der Chromosomensatz 47,XXY vor. Beim Turner-Syndrom lag 11 mal eine reine Monosomie X (45,X0; 68,6% von 16) vor, sowie 5 mal eine Mosaik-Form (45,X0/Mosaik; 31,4% von 16). Wenn man die Chromosomensätze 46,XX und 45,X0 (und Mosaikformen) als „weiblichen“ Chromosomensatz versteht und 46,XY und 47,XXY als männlichen, dann weicht die *Gender Identity* in 5 Fällen vom Karyotyp ab, 1mal bei 46,XY DSD PAIS, 1mal bei 46,XY DSD *Complete Gonadal dysgenesis*, 2mal bei 46,XX DSD SRY+ und bei einem Fall von 46,XX DSD AGS.

Erwähnenswert ist, dass sich kein Patient findet, der sich nicht einem klassischen Geschlecht zurechnet (*Transgender*) – zumindest war das nicht aus den vorliegenden Unterlagen ersichtlich. Bei 140 Patienten konnte erhoben werden, welches Geschlecht bei Geburt bestimmt wurde (davon 34,3% weiblich, 65% männlich und 0,6% unbestimmt). In 7 Fällen – ausschließlich weibliche AGS-Patienten – wich das initial festgelegte Geschlecht von der aktuellen *Gender Identity* ab (*Re-Assignment*). 1 AGS-Patient mit dem Karyotyp 46,XX erfuhr bei stark virilisiertem äußeren Genitale nach Geburt ein männliches *Gender Assignment* und hat aktuell eine männliche *Gender Identity*.

3.2.3 Alter, Größe, BMI und Familienanamnese

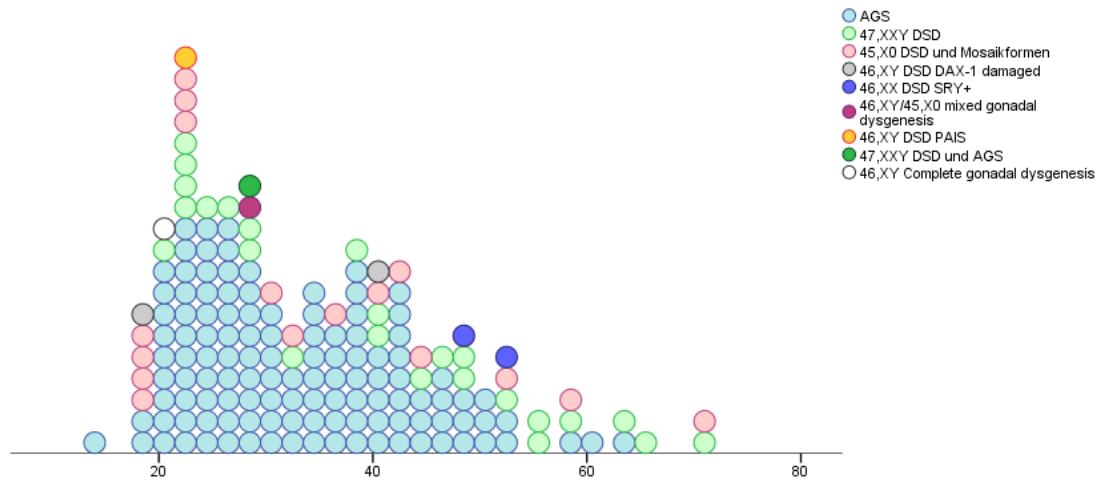


Abbildung 7: Altersverteilung in Jahren aller DSD Patienten (n=120, †2)

Das mittlere Alter aller DSD Patienten liegt bei 34,3 Jahren (Median 32,0 Jahre, SD 12,0 Jahre). Der jüngste Patient war zum Ende der Datenerhebung 14 Jahre, der älteste 71 Jahre alt. 2 Patienten waren beim Abschluss der Datenerhebung schon verstorben. Die AGS-Gruppe ist im Mittel 33,0 Jahre alt (Median 31,0 Jahre, SD 10,0 Jahre), die KS-Gruppe 40,9 Jahre (Median 41,0 Jahre, SD 15,8 Jahre), die Turner-Syndrom-Gruppe 34,4 Jahre (Median 31,5, SD 16,1 Jahre).

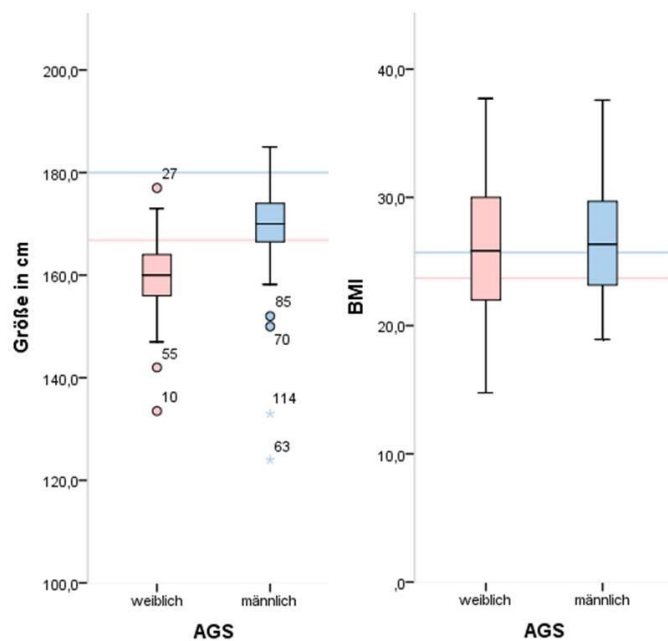


Abbildung 8: Verteilung von Größe und Gewicht bei den AGS-Patienten bezogen auf die *Gender Identity*; n=120

Die Mittlere Größe bei den männlichen AGS-Patienten liegt bei 168,6cm, der mittlere BMI bei 26,7kg/m². Die mittlere Größe von Männern zwischen 30-35 Jahren in Deutschland liegt bei 180cm. Die männlichen AGS Patienten liegen also 11,4cm unter dem altersentsprechenden Bevölkerungsdurchschnitt. Der mittlere BMI liegt in der Normalbevölkerung (männlich 30-35 Jahre) bei 25,7kg/m², hier liegen die männlichen AGS-Patienten im Mittel also 1kg/m² darüber. Die mittlere Größe bei weiblichen AGS-Patienten liegt bei 159,7cm, der mittlere BMI bei 26,3kg/m². Die mittlere Größe von Frauen zwischen 30 und 35 Jahren in Deutschland liegt bei 167cm, also 7,3cm über der durchschnittlichen Größe weiblicher AGS Patienten. Der mittlere BMI liegt in der Normalbevölkerung (weiblich 30-35 Jahre) bei 23,7kg/m², also 2,6kg/m² unter dem Durchschnitt der weiblichen AGS-Patienten.

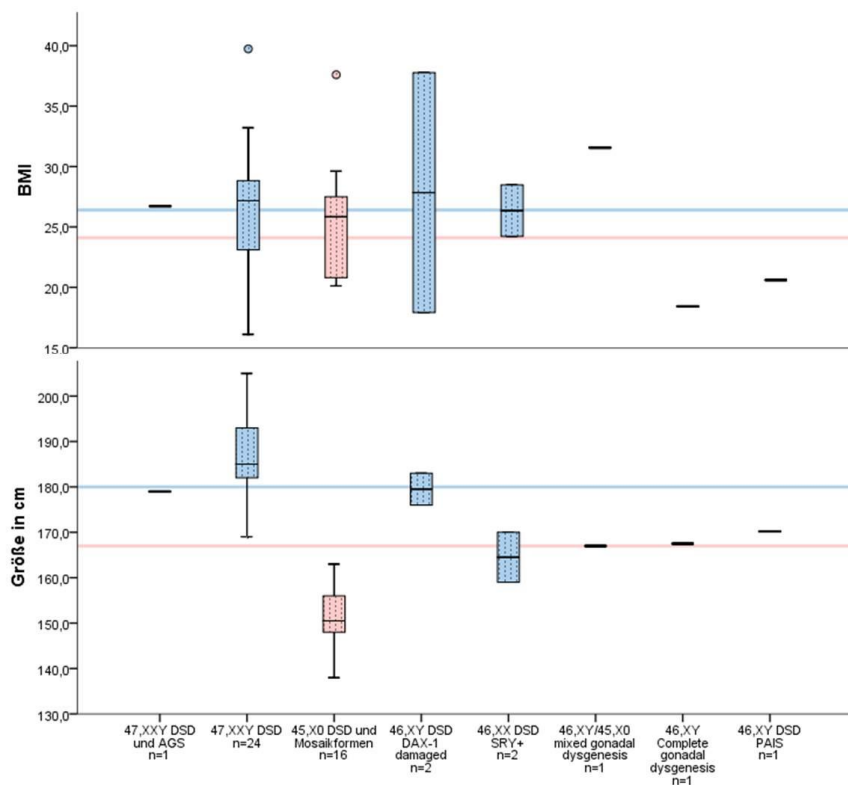


Abbildung 9: Größe und BMI bei DSD außer AGS; n=48

Die KS-Patienten haben mit 186,76cm eine höhere mittlere Körpergröße als der bundesdeutsche männliche Durchschnitt zwischen 35 und 40 Jahren (180cm), aber einen vergleichbaren mittleren BMI von 26,57kg/m² (Vergleichsgruppe BMI 26,4kg/m²).

Die TS-Patienten haben eine mittlere Körpergröße von 151,21cm. Der bundesdeutsche weibliche Durchschnitt in der Altersgruppe zwischen 35 und 40 Jahren liegt bei 167cm. Der mittlere BMI der TS-Patienten liegt bei 24,99kg/m² (Vergleichsgruppe BMI 24,1kg/m²).

Für die restlichen DSD-Fälle ergaben sich folgende Mittelwerte:

- 46,XY DSD DAX-1: Mittlere Körpergröße 179,5cm, BMI 27,8kg/m²
- 46,XX DSD SRY+: Mittlere Körpergröße 164,5cm, BMI 26,4kg/m²
- 46,XY/45,X0 DSD mixed gonadal dysgenesis: Körpergröße 167cm, BMI 31,6kg/m²
- 46,XY DSD Complete gonadal dysgenesis: Körpergröße 167,5cm, BMI 18,4kg/m²
- 46,XY DSD PAIS: Körpergröße 170,2cm, BMI 20,61kg/m²

Bei 23 AGS-Patienten gibt es mindestens einen weiteren AGS Fall in der Familie (18,8% von 122 AGS-Patienten). Bei 45 Patienten ließ sich zum Vorhandensein eigener Kinder keine explizite Angabe erheben (36,9% von 122 AGS Patienten). Erwähnenswert ist, dass sich 7 Geschwisterpärchen im AGS-Patientenkollektiv befinden, sowie ein Vater mit seinem Sohn.

Im gesamten DSD Kollektiv haben 21 Patienten eigene Kinder (12,4% von 169 DSD-Patienten), davon sind bis auf eine Ausnahme alle AGS-Patienten – ein Klinefelter-Patient hat ein Kind. Bei ihm war das Klinefelter-Syndrom im Rahmen einer Fertilitätsabklärung im Alter von 38 Jahren aufgefallen. Ob es spontan zur Schwangerschaft kam und ob es sich tatsächlich um eine genetische Vaterschaft handelt, ist aus den Unterlagen nicht ersichtlich. Von den 20 AGS-Patienten mit eigenen Kindern haben 9 mehr als ein Kind. Bei 146 (86,4% aller DSD-Patienten) waren keine expliziten Angaben zum Vorhandensein eigener Kinder zu erheben. Zum Zeitpunkt der letzten Vorstellung vor Ende der Datenerhebung bestand bei 5 AGS-Patienten oder Partnerinnen von AGS-Patienten eine Schwangerschaft – 2 davon haben bereits Kinder.

Bei 54 (32% aller 169 DSD-Patienten) konnte eine Information zum höchsten Schulabschluss erhoben werden. Hierbei handelt es sich ausschließlich um AGS-Patienten. Bei den anderen Diagnosen ließen sich hierzu keine Angaben erheben. Bei 5 AGS-Patienten (9,3% von 54) war der höchste Schulabschluss ein Hochschulabschluss, bei 24 (44,4% von 54) das Abitur, bei 11 (20,4% von 54) ein Realschulabschluss, bei 12 (22,2% von 54) ein Hauptschulabschluss, bei 2 (3,7% von 54) kein Schulabschluss bzw. ein Sonderschulabschluss.

3.2.4 Komorbiditäten

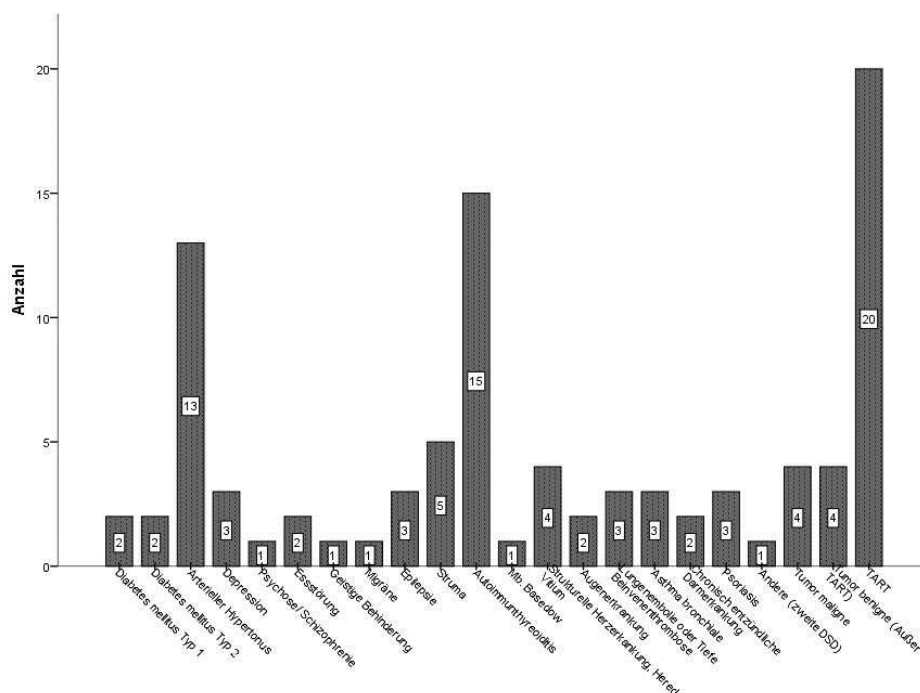


Abbildung 10: Häufigkeitsverteilung der Nebendiagnosen aller DSD-Patienten; n=169

Eine Übersicht aller aus den Arztbriefen ersichtlichen Nebendiagnosen und deren Häufigkeit ist Abbildung 10 zu entnehmen. Besonders gehäuft traten im gesamten DSD-Kollektiv arterieller Hypertonus (13 Fälle), Autoimmunthyreoididen (15 Fälle) und TART (20 Fälle) auf.

TART fanden sich erwartungsgemäß ausschließlich bei männlichen AGS-Patienten. Von den insgesamt 59 männlichen AGS-Patienten war bei 20 (33,9%) kein Hodenultraschall dokumentiert. Bei 19 (32,2%) lagen keine TART vor, bei 20 (33,9%) schon.

Psychiatrische Nebendiagnosen (Depression, Schizoaffective Psychose, Essstörung) waren bei 7 Patienten vorhanden – allesamt AGS-Fälle. Damit hatten 5,7% der 122 AGS-Patienten eine psychiatrische Nebendiagnose.

Autoimmunthyreoididen traten bei 7 AGS-Patienten (5,7% von 122 AGS-Patienten) auf, bei 2 KS-Patienten (8,0% von 25 KS-Patienten) und 6 TS-Patienten (37,5% von 16 TS-Fällen). Schilddrüsenerkrankungen im Allgemeinen fanden sich deutlich gehäuft bei KS (6 Fälle = 24% von 25; 2xAutoimmunthyreoiditis, 1xSchilddrüsenkarzinom, 2xStruma, 1xSchilddrüsenadenom) und TS (7 Fälle = 43,7% aller TS-Patienten; 1xMb Basedow, 6xAutoimmunthyreoiditis).

Arterieller Hypertonus findet sich sowohl bei AGS-Patienten (5 Fälle = 4% von 122), Klinefelter-Syndrom (4 Fälle = 16% von 25) und TS-Patienten (3 Fälle = 18,7% von 16).

2 KS-Patienten (8% von insgesamt 25) leiden an Diabetes melitus Typ 2. Jeweils 1 Fall von Diabetes mellitus Typ 1 trat bei AGS (0,8% von 122) und TS (6,3% von 16) auf.

Strukturelle Herzerkrankungen finden sich bei 2 AGS-Fällen (1,6% – Truncus arteriosus communis, Vorhofseptumdefekt) und 2 TS-Fällen (12,5% von 16 TS-Patienten – Aortenisthmus-Stenose + Lungenvenenfehleimündung in rechten Vorhof, Aortenklappeninsuffizienz).

Die 2 Fälle von Colitis ulcerosa und 3 Fälle von Psoriasis sind ausschließlich Patienten mit Turner-Syndrom zuzuordnen (Jeweils 18,6% von 16 TS-Fällen).

Die 3 Fälle von Asthma bronchiale traten allesamt bei Klinefelter-Patienten auf (12% von 25 KS-Fällen).

Maligne Tumorerkrankungen finden sich in der Anamnese von 2 AGS-Patienten (1,6% von 122 – Tumorart: Malignes Melanom, Teratom im Ovar; beide Exsision und Heilung) und 2 KS-Patienten (8% von 25 KS-Fällen – IgG-Leichtketten-Plasmozytom, papilläres Schilddrüsenkarzinom; beide Heilung).

Thrombose und Lungenembolie finden sich bei 1 AGS-Fall (0,8% von 122 AGS-Fällen – Lungenembolie) und 2 KS-Fällen (8% von 25 KS-Fällen – 1xThrombose, 1xLungenembolie).

3.2.5 Spezielle Ergebnisse: Adrenogenitales Syndrom

Zunächst wird die medikamentöse Therapie des AGS-Patientenkollektivs betrachtet. Die täglichen Glucocorticoidgesamtdosen (Äquivalenzdosen) betrugen bei AGS-Patienten mit Salzverlust im Mittel 31,0mg (Median 30,0mg) und bei AGS-Patienten ohne Salzverlust im Mittel 27,7mg (Median 28,0mg). Eine weibliche AGS-Patientin mit Salzverlust erhält eine Tagesdosis von 2,5mg Dexamethason, dies entspricht einer Äquivalenzdosis von 175mg Hydrocortison. Die laborchemische und klinische Einstellungsgüte ist jedoch trotz dieser scheinbar hohen Äquivalenzdosis sehr gut.

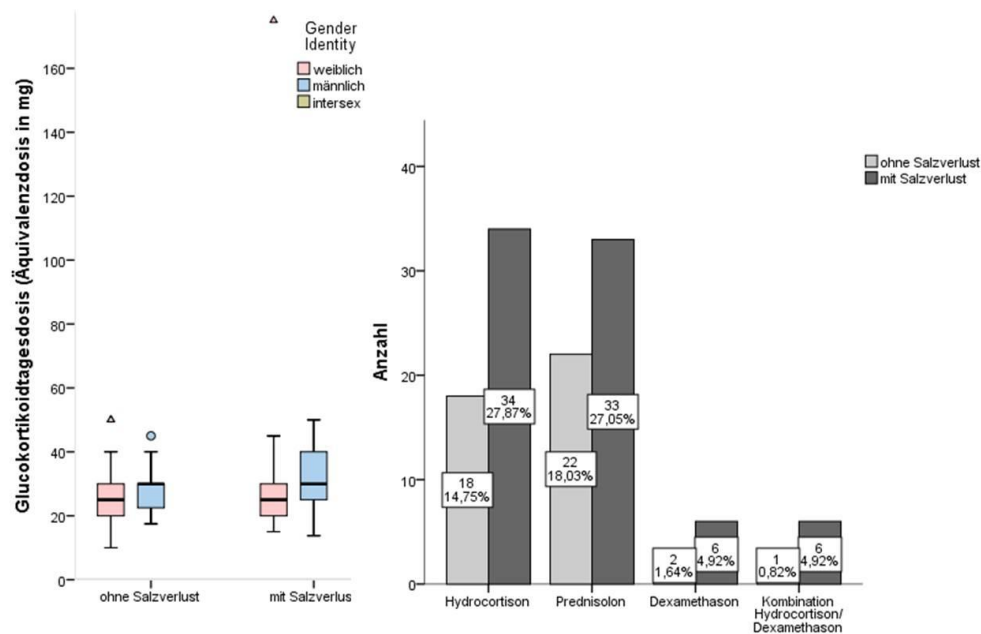


Abbildung 11: Glucocorticoid Äquivalenzdosen in mg/Tag und Häufigkeit der verwendeten Präparate; n=122; Hydrocortison = Faktor 1, Prednisolon = Faktor 4, Dexamethason = Faktor 70

Von den 122 AGS-Patienten wurden 52 (42,6%) mit Hydrocortison behandelt, 55 (45,1%) mit Prednisolon, 8 (6,6%) mit Dexamethason und 7 (5,7%) mit einer Kombination aus Hydrocortison und Dexamethason. Insgesamt bestand gemäß dem aktuellen endokrinologischen Arztbrief eine gute bzw. sehr gute Einstellungsgüte bei 75 Patienten (61,5%), eine leichte Übersubstitution bei 11 (9%), eine ausgeprägte Übersubstitution bei 3 (2,5%) Patienten. Eine leichte Untersubstitution bestand bei 28 (23%) Patienten, eine schwere Untersubstitution bei 2 Patienten (1,6%). Bei 3 (2,5%) Patienten ließ sich hinsichtlich der Einstellungsgüte keine Information aus den vorliegenden Unterlagen erheben. Die Einstellungsgüte wurde bemessen an den Serumkonzentrationen von 17-Hydroxyprogesteron und Androstendion, sowie dem klinischen Bild.

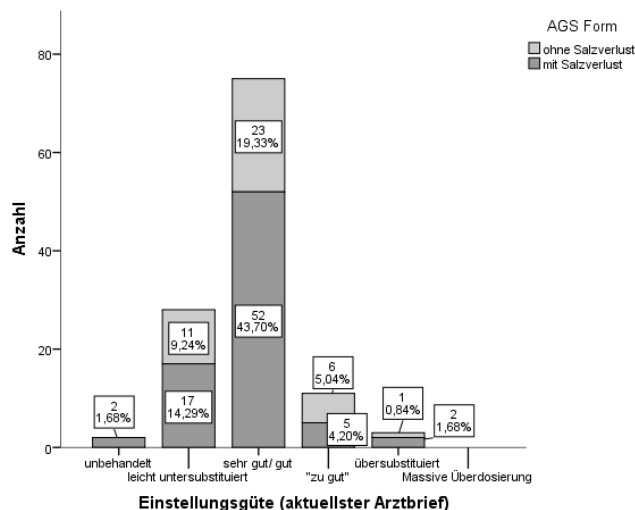


Abbildung 12: Einstellungsgüte der medikamentösen Therapie (Glucocorticoidtherapie); n=119

Wie bereits dargelegt wurde das Vorliegen eines AGS mit Salzverlust phänotypisch durch eine bestehende Dauermediaktion mit Mineralocorticoiden definiert. Dies war bei 79 AGS-Patienten der Fall (64,8% von 122). Bei allen wurde der Wirkstoff Fludrocortison verwendet. Die mittlere Tagesdosis betrug 83,0µg (Minimum 25µg, Maximum 150µg, Median 100,0µg).

Eine Sexualhormontherapie wird bei 24 (19,7%) aller 122 AGS-Patienten durchgeführt, davon sind 19 weiblich und 5 männlich. Von den 19 weiblichen AGS-Patientinnen nehmen 7 ein orales Kontrazeptivum ohne antiandrogene Komponente, 12 AGS-Patientinnen ein orales Kontrazeptivum mit antiandrogener Wirkung ein. Von den männlichen AGS-Patienten erhalten 5 ein Testosteronpräparat (Nebido®, Testoviron®, Testogel®). 3 männliche AGS-Patienten waren bei Pseudopubertas praecox in der Vergangenheit mit Cyproteronacetat (Androcur®) behandelt worden.

Im gesamten Krankheitsverlauf war bei 61, also 50% aller 122 AGS-Patienten eine (vorübergehende) Incompliance hinsichtlich der Medikamenteneinnahme oder der Nachsorgetermine dokumentiert. Zum Zeitpunkt der aktuellen Vorstellung bestand bei 15 Patienten (12,35%) ein Complianceproblem.

Bei 46 AGS-Patienten (37,7% von 122) wurde mindestens eine DSD-assoziierte Operation durchgeführt, wie Gonadektomien oder Genitoplastien. Bei 24 AGS-Patienten war genau eine solche OP, bei 19 Patienten waren 2-4 OPs durchgeführt worden, bei 2 Patienten sogar 5-7 Operationen. Die Art der DSD-assoziierten Operation war nicht immer erhebbar. Dokumentiert waren: Introitusplastik (20mal), Klitorisreduktionsplastik (9mal), Vulva-/Labienplastik (5mal), Klitorisverlagerung (16mal), Glans-/ Klitorisbedeckungsplastik (6mal) und bei dem Fall 46,XX DSD AGS mit männlichem *Gender Assignment* eine Gonadektomie und Hypospadie-OP, sowie die Implantation einer Hodenprothese.

Das jeweilige Alter bei Korrektur-OP ist in Abbildung 13 graphisch dargestellt.

Das durchschnittliche Alter bei der 1. Korrektur-OP betrug 4,67 Jahre (Mittelwert), jedoch mit einer großen Streuung. Zum Teil wurden Korrektur-OPs bereits im ersten Lebensjahr durchgeführt, zum Teil erst im Alter von 31 Jahren (Maximum).

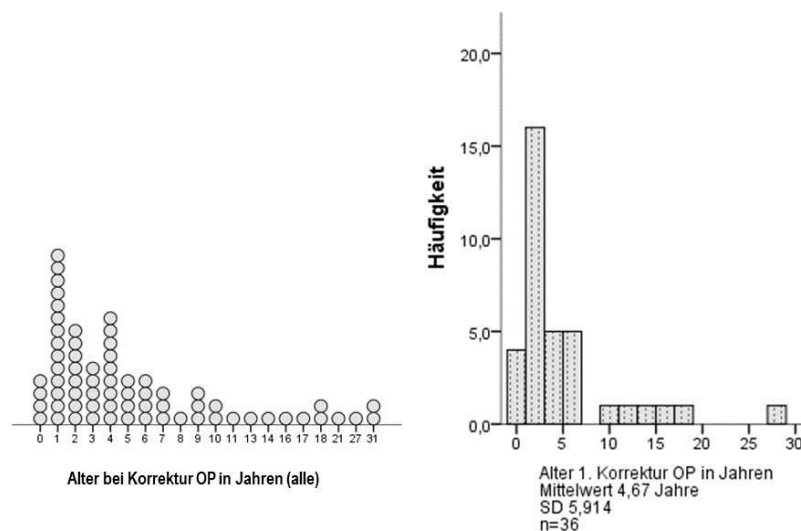


Abbildung 13: Links: Alter bei „Korrektur-OP“ in Jahren, nur AGS Patienten, n=46
Rechts: Alter bei 1. „Korrektur-OP“ in Jahren ; n=36

Von den 63 weiblichen AGS-Patienten ließen sich bei 45 (71,4%) Angaben zur Menstruation aus dem aktuellen Arztbrief erheben, bei 18 Patienten (28,6%) nicht. Bei 9 Patienten (14,3%) kommt es zu einer regelmäßigen Monatsblutung unter Hormontherapie, bei 17 (27%) spontan zu regelmäßigem Zyklus, bei 5 (7,9%) liegt ein unregelmäßiger Zyklus vor, bei 14 (22,2%) liegt eine primäre oder sekundäre Amenorrhoe vor. Von diesen 14 Patienten mit Amenorrhoe befinden sich 5 in der Postmenopause, 3 Patienten sind schwanger, bei 4 besteht eine sekundäre Amenorrhoe sonstiger Ursache und bei 2 besteht eine primäre Amenorrhoe.

Angaben zur Menarche waren bei 43 (68,3%) der insgesamt 63 weiblichen AGS-Patienten zu erheben. Wie erwähnt, liegt bei 2 Patienten (3,2%) eine primäre Amenorrhoe vor. Das mediane Alter der Menarche liegt bei 13,0 Jahren (Mittelwert 13,5 Jahre, Minimum 9 Jahre, Maximum 17 Jahre). Das mediane Alter der Normalbevölkerung liegt bei 12,8 Jahren (94).

Symptome der Untersubstitution von Glucocorticoiden beim Adrenogenitalen Syndrom (Hyperpigmentation oder andere Zeichen des Hypocortisolismus; Salzverlustkrisen, Androgenisierung etc.) wurden im aktuellen Arztbrief bei nur 3 Patienten (2,5%) erwähnt. Symptome der Übersubstitution (Striae oder andere Cushing Stigmata) wurden im aktuellen Arztbrief in 13 Fällen (10,7%) erwähnt.

Bei 39 (66,1%) der insgesamt 59 männlichen AGS-Patienten war das Ergebnis einer Sonographie der Hoden zu erheben. In 20 Fällen (33,9% von 59) fanden sich TART. In 19 Fällen (32,2% von 59) lag explizit kein TART vor. In 20 Fällen war kein Hodenultraschallergebnis aus den Unterlagen ersichtlich (33,9% von 59). Das mittlere Hodenvolumen rechts lag bei 12,44ml, links 11,89ml.

Bei 19 (32,2%) von den 59 männlichen AGS Patienten lagen die Ergebnisse eines Spermigramms vor. Hierbei hatten 11 Patienten einen Normalbefund hinsichtlich der Spermienkonzentration ($>20\text{Mio./ml}$), 5 Patienten hatten eine Oligozoospermie ($<20\text{Mio./ml}$), 2 Patienten eine Kryptozoospermie ($<1\text{Mio./ml}$) und ein Patienten eine Azoospermie (0/ml). Hinsichtlich der Morphologie zeigte sich bei 15 Patienten eine Teratozoospermie, 4 Patienten zeigten hier einen Normalbefund. Bei 40 (67,8%) ließen sich keine Daten bzgl. Spermigrammen erheben.

Konkrete Angaben zu Libido oder Potenz ließen sich aus den aktuellen Arztbriefen nur lückenhaft erheben, jedoch waren durchweg Angaben zum aktuellen Befinden und der klinischen Einstellungsgüte dokumentiert. Bei dokumentiertem allgemeinen Wohlbefinden oder dokumentierter klinischer guter Einstellungsgüte kann natürlich von einer zufriedenstellenden Libido/ Potenz ausgegangen werden, auch wenn diese nicht konkret dokumentiert wurde.

Ergebnisse einer Knochendichtemessung (DXA und/ oder pQCT) lagen bei 80 von 122 AGS Patienten vor (65,6%). Hier wurde in der Regel die Knochendichte von Femurhals und LWK 1-5 bestimmt. Mittels T- und Z-Werten wurde dann jeweils bezogen auf den Messort eine der folgenden Beurteilungsmöglichkeiten im radiologischen Befund angegeben: Normalbefund (T-Wert >-1), Osteopenie (T-Wert <-1 , $>-2,5$), Osteoporose (T-Wert $<-2,5$). Grob kann zusammengefasst werden, dass von den insgesamt 80 AGS-Patienten, die eine Knochendichtemessung erhalten hatten, bei 34 (42,5% von 80) über beiden Messorten (LWS und Femur) ein Normalbefund vorlag, bei 21 Patienten (31,3%) zeigte sich über beiden Messorten eine Osteopenie oder Osteoporose, bei 25 (26,3%) lag über nur einem Messort eine Osteopenie vor.

Für die Messung im Bereich des Femurhalses ergaben sich folgende Werte: Bei 2 (2,6%) von 80 AGS Patienten lag ein T-Wert unter -2,5 vor (=Osteoporose). Bei 30 (39,0% von 80) ein T-Wert zwischen -2,5 und -1 (=Osteopenie), bei 45 (58,4%) ein T-Wert >-1 (=Normalbefund).

Für die Messung im Bereich LWK 1-5 ergaben sich folgende Werte: Bei 5 von 78 AGS-Patienten (6,4%) lag ein T-Wert unter -2,5 vor (=Osteoporose). Bei 27 (34,6%) ein T-Wert zwischen -2,5 und -1 (=Osteopenie), bei 46 (59%) ein T-Wert >-1 (=Normalbefund).

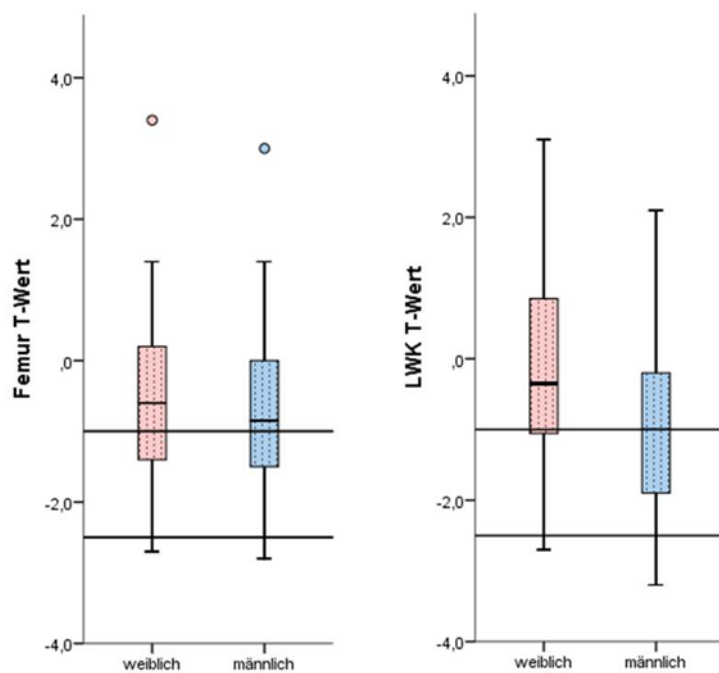


Abbildung 14: Boxplots für T-Werte und Z-Werte der Knochendichtemessung bei AGS-Patienten
Femur T-Werte: n=80; LWK T-Werte n=78

3.2.6 Spezielle Ergebnisse: Klinefelter-Syndrom (47,XXY DSD)

Von den 25 Patienten mit Klinefelter-Syndrom hatte 1 Patient zusätzlich ein AGS ohne Salzverlust. Auf diesen Sonderfall soll hier kurz eingegangen werden. Es handelt sich um einen bei Abschluss der Datenerhebung 29 Jahre alten Patienten mit AGS ohne Salzverlust und einem Klinefelter-Syndrom. Im Alter von 3 Jahren waren die beiden Diagnosen gestellt worden bei zu diesem Zeitpunkt bestehendem Hochwuchs und Pubertas praecox. Er wird mit einem Testosteronpräparat (Nebido®) und einem Glucocorticoid (Prednisolon) behandelt. Es besteht eine Osteopenie, trotz tendenzieller Untersubstitution von Glucocorticoiden. Eine Schwester hat auch ein AGS.

Bei 20 Patienten (80%) besteht eine Sexualhormontherapie. Es handelt sich dabei ausschließlich um Testosteronsubstitution. Bei 12 KS-Patienten wird ein Depot-Testosteron-Präparat zur intramuskulären Injektion benutzt, davon werden 8 Patienten mit Nebido®, 3 Patienten mit Testoviron® substituiert. Bei 8 KS-Patienten wird zur Testosteronsubstitution Testosteron-Gel täglich lokal appliziert.

Bei 24 von den insgesamt 25 KS-Patienten wurde die Einstellungsgüte gemessen an der Serum-Testosteronkonzentration sowie dem klinischen Bild im aktuellen Arztbrief dokumentiert. Sie wurde bei 18 Fällen (75%) gut bis sehr gut eingeschätzt. Ein Patient (4% von 25) nimmt gegen ärztlichen Rat keine Substitution ein und ist damit der einzige Fall von Incompliance bei den KS-Patienten und der einzige medikamentös schlecht eingestellte Fall.

Bei 4 Patienten wurde eine DSD-assoziierte Operation durchgeführt. Bei 2 Patienten wurde eine Mastektomie bei Gynäkomastie durchgeführt. Bei einem Patienten eine hohe Semikastration beidseits bei Leistenhoden und bei einem Patient eine Orchidopexie bei Hodenhochstand.

Bei einem Patienten wurde eine psychologische Therapie empfohlen, bei den Übrigen sind keine Angaben zur psychosozialen Situation zu erheben.

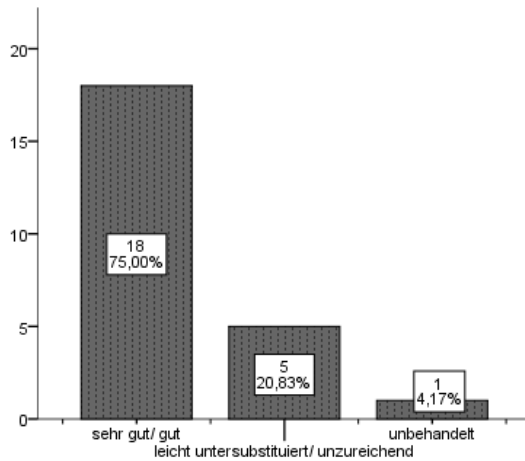


Abbildung 15: Einstellungsgüte der Testosterontherapie bei Klinefelter-Patienten; n=24

Bei den insgesamt 25 Patienten mit Klinefelter-Syndrom war bei 15 (60% von 25) aus den Akten eine Aussage zu Libido und Potenz erhebbar. 3 Patienten (12% von 25) gaben eine subjektive Verminderung der Libido und/ oder Potenz an, bei 12 (48% von 25) bestanden diebezüglich keine Beschwerden.

Angaben zur Häufigkeit der Gesichtsraser waren in 10 (40%) von 25 Fällen zu erheben. 2 Patienten gaben an, sich überhaupt nicht rasieren zu müssen, 2 Patienten gaben an, sich täglich rasieren zu müssen, 6 Patienten gaben an sich nur einmal pro Woche rasieren zu müssen. Eine Gynäkomastie in der Anamnese oder aktuell war bei 12 Patienten (48% von 25) beschrieben. Ein Maldescensus testis lag zumindest bei 5 Patienten vor (20%). Bei 20 von 25 Patienten wurde das Hodenvolumen bestimmt. Es betrug rechts im Mittel 2,3 ml (Minimum 1ml, Maximum 5ml), links im Mittel 3,0ml (Minimum 1ml, Maximum 6ml).

Ein Spermogramm lag bei nur 2 Patienten vor (8%). Bei beiden besteht eine Azoospermie. Angaben über die sexuelle Orientierung und das psychosoziale/ sexuelle Wohlbefinden sind auch bei diesem Patientenkollektiv nur sehr lückenhaft erhebbar, ebenso wie *Prader Genital Scale* und Tanner Stadien.

Bei 8 von 25 KS-Patienten (32% von 25) liegt eine Knochendichtemessung vor. Von diesen zeigte sich über dem Femurhals bei 4 Patienten ein T-Wert zwischen -2,5 und -1 (entspricht Osteopenie) und bei 4 Patienten ein Normalbefund. Ein T-Wert unter -2,5 (Osteoporose) besteht bei keinem Patienten.

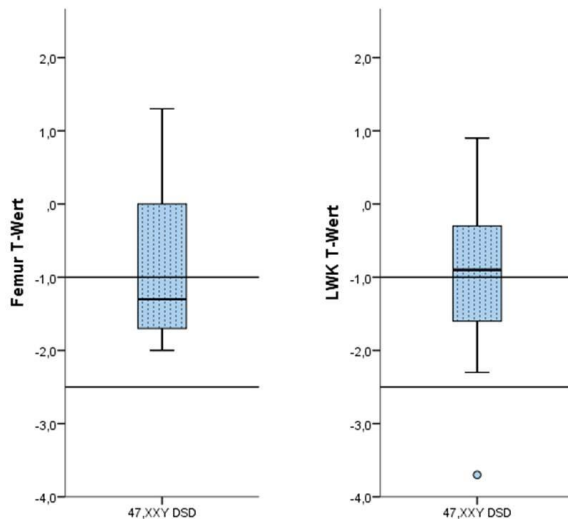


Abbildung 16: Boxplots zur Knochendichtemessung bei Klinefelter-Syndrom; n=8

3.2.7 Spezielle Ergebnisse: Turner-Syndrom (=45,X0 ggf. Mosaik DSD)

Von den insgesamt 16 Patientinnen mit Turner-Syndrom war bei 7 (43,8%) dokumentiert, dass eine Growth-Hormontherapie in der Vergangenheit durchgeführt worden waren.

Bei der jeweils aktuellen Vorstellung besteht bei 12 Patientinnen (75% von 16) eine Sexualhormontherapie. Drei Patientinnen (25% von 12) nehmen eine antiandrogene Pille ein, 8 Patientinnen (66,7% von 12) nehmen ein dreiphasiges Kombinationspräparat ein und eine Patientin (8,3% von 12) nimmt ein Zweiphasenpräparat ein.

Bei 4 Patientinnen besteht keine Sexualhormontherapie: Eine Patientin nimmt ein pflanzliches Präparat mit östrogenartiger Wirkung ein (Remifemin®). Bei einer weiteren Patientin wurde aufgrund des Verdachts auf eine fokale noduläre Hyperplasie in der Leber die Östrogentherapie im Alter von 43 Jahren beendet. Bei einer 47-jährigen Patientin mit dem Karyotyp 45,X0/46,XX/47,XXX (2:1:1) war im Alter von 15 Jahren eine spontane Menarche aufgetreten, gefolgt von regelmäßigen Monatsblutungen. Es bestehen ohne Substitutionstherapie normale Gonadotropin- und Östrogenspiegel. Bei einer 22-jährigen Patientin mit einem Turner-Mosaik kam es ebenfalls zu spontanem Pubertätsbeginn mit regelmäßigen Blutungen ohne Östrogensubstitution.

Angaben zur Menstruationsblutung fehlen bei 7 TS-Patientinnen (43,7% von 16). Bei 6 Patientinnen kommt es unter Hormonsubstitution zur regelmäßigen Menstruation, bei einer Patientin derzeit spontan. Bei zwei Patientinnen besteht keine Regelblutung, bei einer nach Absetzen der Östrogentherapie, bei einer postmenopausal.

Die Einstellungsgüte im aktuellen Arztbrief war nur bei 8 Fällen (50%) erhebbar. 7 Patientinnen sind gut eingestellt (43,8% von 16), eine Patientin unzureichend (6,3% von 16). Bei dieser Patientin besteht hinsichtlich ihrer Medikamenteneinnahme ein Compliance-Problem. Bei 10 TS-Patientinnen (62,5% von 16) lassen sich Angaben zur Compliance erheben. Bei zwei (12,6% von 16) besteht sicher ein Compliance-Problem.

Daten zu „Korrektur-OPs“ sind lückenhaft. Bei einer Patientin war eine Vaginalprothesen-OP durchgeführt worden.

Wie auch schon bei den anderen beschriebenen DSD waren die Informationen zum psychosozialen Status sehr lückenhaft. Bei einer Patientin wurde eine psychosomatische Abklärung empfohlen.

Daten zum psychosozialen und sexuellen Wohlbefinden sind nicht erhebbar.

Bei 4 Patientinnen mit Turner-Syndrom (25% von 16) liegen Ergebnisse einer Knochendichtemessung vor. Von diesen zeigte sich über dem Femurhals bei 2 Patientinnen ein T-Wert zwischen -2,5 und -1 (entspricht Osteopenie) und bei 2 Patientinnen ein Normalbefund. Ein T-Wert unter -2,5 (Osteoporose) besteht bei keiner TS-Patientin.

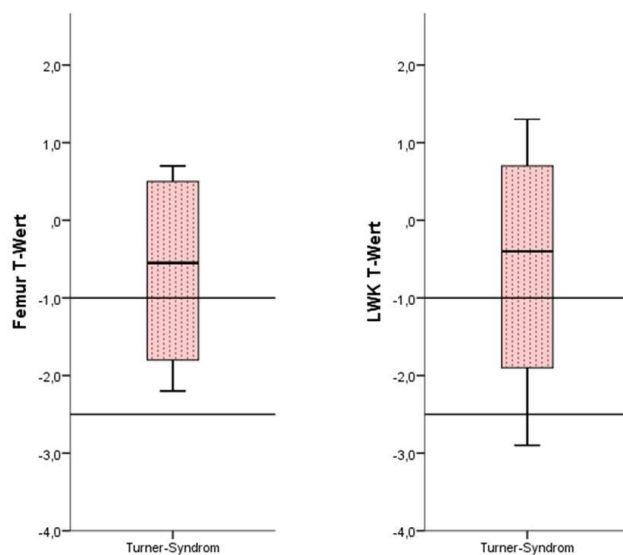


Abbildung 17: Boxplots zur Knochendichte bei Patientinnen mit Turner-Syndrom, n=4

3.2.8 Spezielle Ergebnisse seltenerer DSD

3.2.8.1 46,XY DSD DAX-1 damaged

Eine Mutation im DAX-1-Gen führt wie bereits erwähnt zu einer Nebennierenrindeninsuffizienz sowie zu einem hypogonadotropen Hypogonadismus. Entsprechend werden die beiden identifizierten Patienten (Beide Karyotyp 46,XY) mit DAX-1-Mutation mit Glucocorticoiden (Hydrocortison, aktuelle Tagesdosis 20 bzw. 25 mg), Mineralocorticoid (Fludrocortison 100 bzw. 75µg) und Testosteronpräparaten (Beide intramuskulär zu applizierendes Depotpräparat Nebido®) behandelt. Die Erstdiagnose erfolgte bei beiden Patienten aufgrund der Nebenniereninsuffizienz kurz nach Geburt (Abbildung 4). Bei einem 22-jährigen Patienten besteht eine schlechte Einstellungsgüte bei ausgeprägtem Compliancemangel und ADHS, in der Knochendichtemessung zeigt sich entsprechend eine Osteopenie. Bei einem 43-jährigen Patienten zeigt sich ein erfreulicherer Verlauf mit guter Compliance und Therapie-Einstellung. Es besteht eine gute Knochendichte. Bei Kinderwunsch war eine Azoospermie im Spermogramm festgestellt worden. Bei einem Maldescensus testis erfolgte bei diesem Patienten eine Orchidopexie im 2. Lebensjahr.

3.2.8.2 46,XX testicular DSD SRY+

Bei 2 Patienten des identifizierten DSD-Patientenkollektivs liegt der DSD eine Translokation der SRY zu Grunde. Beide Patienten haben den Karyotyp 46,XX (SRY+). Beide sind 50 und 56 Jahre alt und haben einen männlichen Phänotyp, sowie eine männliche *Gender identity*. Bei beiden besteht eine Testosteronsubstitutionstherapie mit einem intramuskulär zu applizierenden Depotpräparat, bei einem Patienten mit Nebido®, bei dem anderen mit Testoviron®. Bei einem Patienten war eine Mastektomie bei Gynäkomastie erfolgt. Die Erstdiagnose erfolgte bei beiden Patienten relativ spät im Alter von 25 und 49 Jahren. Bei beiden Patienten führte letztlich die Abklärung eines weiblichen Habitus zur Einleitung einer endokrinologischen Diagnostik. Libido und Potenz sind bei beiden Patienten subjektiv normal. Bei beiden Patienten findet sich in der Knochendichtemessung eine ausgeprägte Osteopenie. Eine Incompliance besteht nicht.

3.2.8.3 46,XY/45X0 und 46,XY Gonadendysgenese

Zwei weitere DSD-Patienten wurden aufgrund der Diagnose „Gonadendysgenese“ im Arztbrief identifiziert. Hier ist zunächst ein 29-jähriger Patient mit dem Karyotyp 46,XY /45,X0 im Verhältnis 46:4 mit männlichem Phänotyp und männlicher *Gender Identity* zu nennen. Dieser Patient war nach Geburt durch eine hochgradige Hypospadie aufgefallen. Es folgten der Diagnosestellung insgesamt 5 Korrektur-OPs, die erste bereits im 2. Lebensjahr (OP 1: Schaftaufrichtung, Gonadektomie; OP 2: Harnröhrenplastik bei skrotaler Hypospadie Grad 3-4; OP 3: Harnröhrenfistel Verschluss OP 4+5 Hodenprothese bei reinem infantilen, unreifen Hoden- und Nebenhodengewebe). Im Alter von 12 Jahren wurde mit einer Testosteronsubstitution begonnen. Derzeit besteht die Dauermedikation mit dem intramuskulär applizierbaren Testosteronpräparat Testoviron®. Informationen zum psychosozialen Befinden, Ultraschallbefunde (Vorhandensein weiblicher Gonaden?) oder eine Knochendichtemessung lagen nicht vor. Laborchemisch besteht aber offenbar eine gute Einstellung.

Ein weiterer Patient ließ sich ebenfalls mit der Diagnose „Gonadendysgenese“ identifizieren. Es handelt sich dabei um eine 23-jährige Patientin mit einem Karyotyp 46,XY, primärem weiblichen *Gender Assignment* und weiblicher *Gender Identity*. Die Erstdiagnose war im Alter von 16 Jahren im Rahmen der Abklärung einer Pubertas tarda gestellt worden. Sonographisch zeigten sich zu diesem Zeitpunkt keine Ovarien, aber ein normal konfigurierter Uterus. Es erfolgte die Pubertätsinduktion mit Östradiolvalerat. Darunter kam es zu einer zufriedenstellenden Pubertätsentwicklung. Im weiteren Verlauf erfolgte dann die Umstellung auf ein Dreiphasenpräparat. Darunter treten regelmäßige Blutungen auf, auch laborchemisch zeigt sich eine sehr gute Einstellung. Eine Knochendichtemessung liegt auch hier nicht vor.

3.2.8.4 46,XY DSD PAIS

Zuletzt ist noch eine 23-Jähriger Patientin mit dem Karyotyp 46,XY, weiblichem Phänotyp und weiblicher *Gender Identity* zu nennen, die mit der Diagnose „Pseudohermaphroditismus femininus“ identifiziert wurde. Hier besteht der starke Verdacht auf eine qualitativ und quantitativ verminderte Androgen-Bindung. Molekulargenetisch besteht jedoch offenbar kein Defekt im Androgen-Rezeptor-Gen. Die Erstdiagnose erfolgte im ersten Lebensjahr. Bereits im vierten Lebensmonat wurde eine Gonadektomie von Hodengewebe durchgeführt. Im 4. Lebensjahr erfolgte eine Vaginaleingangsplastik und Klitorisschaftverkleinerung. Im Alter von 12 Jahren wurde mit einer Östrogentherapie begonnen. Zum Zeitpunkt der letzten Vorstellung besteht eine Dauermedikation mit einem Zweiphasenpräparat. Die Knochendichte ist gut. Ein Complianceproblem besteht nicht. Detailreichere Informationen waren nicht erhebbbar. Letztlich entspricht dieser Fall wohl einem PAIS (*Partial Androgen Insensitivity Syndrome*).

4 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit konnten 169 DSD Patienten identifiziert werden, die zwischen 2003 und dem 31.12.2013 in der Medizinischen Klinik IV des Klinikums der Universität München in ambulanter und/ oder stationärer Betreuung waren. Es wurden retrospektiv zahlreiche Daten zu Krankheitsverlauf, Komorbiditäten, Therapie, aktueller medikamentöser Einstellung, sowie dem derzeitigen Gesundheitszustand erhoben und das Patientenkollektiv deskriptiv-statistisch analysiert.

4.1 Diskussion der Methoden

Als Datenquelle dienten digitale und analoge Patientenakten, sowie eine bereits im Jahr 2007 angelegte Datenbank, die bereits sehr detailreiche Daten zu insgesamt 91 ambulant betreuten AGS-Patienten enthielt.

Zur Ermöglichung einer umfassenden Analyse des DSD-Patientenkollektivs wurden neben grundlegenden Informationen (Diagnose, Alter, Geschlecht, Karyotyp, Körpergröße etc.) auch zahlreiche weitere Details erhoben, wie beispielsweise Geburtsgewicht, Gewicht der Eltern, detaillierte Angaben zur Menarche und zum eigenen Schwangerschaftsverlauf, zur sexuellen Orientierung, zu detaillierten Ergebnissen von Spermiogrammen etc. In der AGS-Datenbank fand sich eine deutlich höhere Informationsdichte als in den Patientenakten der Patienten mit anderen DSD-Diagnosen, insbesondere im Hinblick auf oben genannte Detailspekte der Krankheitsgeschichte, was eine gewisse Verzerrung im Detailreichtum der Daten in Richtung AGS-Gruppe zur Folge hatte. Außerdem wurden aus der AGS-Datenbank Daten übernommen, deren Korrektheit zwar angenommen werden kann, aber letztlich nicht überprüft wurde.

Der retrospektiven Datenerhebung ist naturgemäß eine gewisse Inhomogenität der Daten geschuldet. Es wurden zum Beispiel Informationen aus den jeweils aktuellen Arztbriefen verglichen, wenngleich die „aktuelle Vorstellung“ auch einige Jahre zurückliegen konnte (Abbildung 2). 71,6% der Daten stammen aber aus Arztbriefen der Jahre 2013 und 2012. Desweiteren unterliegen den Patientenakten entnommene Informationen einer gewissen Untersucherabhängigkeit. In der aktuellen Arbeit wurde beispielsweise die Einstellungsgüte der medikamentösen Therapie dahingehend verglichen, wie sie vom jeweiligen Behandler eingeschätzt und im Arztbrief dokumentiert wurde, da es bisher keine Evidenz für exakte laborchemische Zielbereiche gibt.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

4.2.1 Häufigkeitsverteilung der DSD-Diagnosen

Von den insgesamt 169 DSD-Patienten fanden sich 122 mit Adrenogenitalem Syndrom (72,2%), 25 mit Klinefelter-Syndrom (14,8%), 16 mit Turner-Syndrom (9,5%), 2 mit 46,XY DSD DAX-1-Mutation (1,2%), 2 mit 46,XX DSD SRY+ (1,2%), 1 mit 46,XY/45,X0 DSD *mixed gonadal dysgenesis* (0,6%), 1 mit 46,XY DSD *Complete gonadal dysgenesis* und 1 mit 46,XY DSD PAIS. Auffallend bei dieser Häufigkeitsverteilung ist ein hoher Anteil von AGS-Patienten, der bei Betrachtung der vermuteten Prävalenz unproportional hoch ist. Sowohl KS (ca. 1,6:1000), als auch TS (0,5:1000) sind häufiger als das AGS (0,1:1000LB) (12). Der hohe Anteil an AGS-Patienten in dem hier vorgestellten DSD-Kollektiv erklärt sich durch den klinischen und wissenschaftlichen Schwerpunkt der Klinik im Bereich der Nebennierenerkrankungen und die seit 2005 aufgebaute gemeinsame pädiatrisch-internistisch endokrinologische Transitionssprechstunde für Patienten mit adrenogenitalem Syndrom mit dem Dr. von Haunerschen Kinderspital. Von den AGS-Patienten haben 64,8% eine Form mit Salzverlust und 35,2% eine Form ohne Salzverlust, was in etwa der in der Literatur angegebenen Häufigkeit entspricht – hier wird eine Häufigkeitsverteilung von 75% mit Salzverlust und 25% ohne Salzverlust beschrieben (95). Auch die Häufigkeit des 21-Hydroxylasemangels von mindestens 91% deckt sich mit den Angaben in der Literatur (57).

Bis auf einen 14-jährigen männlichen AGS-Patient mit Salzverlust-Syndrom, der sich bei abgeschlossenem Längenwachstum und verschlossenen Epiphysenfugen nach Pubertas präcox mit einer Körpergröße von 124 cm zur präoperativen Untersuchung vor geplanter Knochenverlängerung vorstellte, sind alle DSD-Patienten volljährig. Die Betreuung im Kindes- und Jugendalter wurde in 55,6% aller vorgestellten DSD-Fälle von der dem Universitätsklinikum zugehörigen Kinderklinik (Dr. von Haunersches Kinderspital) durchgeführt.

4.2.2 Alter bei Erstdiagnose und Diagnose-weisendes Symptom

Allen AGS-Fällen mit einer aktuell bestehenden Mineralocorticoiddauermedikation wurde die Diagnose AGS mit Salzverlust zugeordnet. Da die Salzverlustkrise beim klassischen AGS mit Salzverlust bereits in der 2.-3. Lebenswoche auftritt, wurden diese Patienten rasch abgeklärt und die Diagnose damit kurz nach Geburt gestellt (54). Entsprechende Ergebnisse zeigten sich in der vorliegenden Arbeit. Überraschend fanden sich insgesamt 7 Patienten, die in höherem

Lebensalter diagnostiziert worden waren. In 6 Fällen war die Dauermedikation mit Mineralocorticoiden aufgrund anamnestisch erhebbarer Symptome einer Addison-Krise begonnen worden. Hierbei handelt es vermutlich um Übergangsformen zwischen dem klassischen AGS mit und ohne Salzverlust. In einem Fall hatte sich eine tertiäre Nebennierenrindeninsuffizienz mit mineralokortikoider Komponente nach jahrzehntelanger Glucocorticoidtherapie entwickelt. Bei AGS-Patienten ohne Salzverlust wurde die Diagnose bei weiblichen Patienten früher gestellt (Mittelwert 3,8 Jahre; Median 1,5 Jahre) als bei männlichen AGS-Patienten ohne Salzverlust (Mittelwert 7,4 Jahre; Median 4,0 Jahre), was gut zu erklären ist durch die bei Geburt imponierende Virilisierung.

Beim Klinefelter-Syndrom betrug das mittlere Alter bei Erstdiagnose 25,6 Jahre (Median 22,0 Jahre). Dies entspricht den Berichten in der Literatur: unter 10% aller KS-Patienten werden vor Pubertätsbeginn diagnostiziert; meistens wird die Diagnose im Rahmen einer Fertilitätsabklärung gestellt (7). In dem hier beschriebenen KS-Kollektiv konnte bei 17 von 24 Patienten ein wegweisendes Symptom identifiziert werden. Hier war bei 4 von 17 Patienten (23,5%) die Diagnose im Rahmen einer Fertilitätsabklärung gestellt worden. Die anderen KS-Patienten waren bei der Musterung, im Rahmen eines Pränatalscreenings oder aufgrund eines auffälligen Habitus/ Genitale endokrinologisch abgeklärt worden.

Beim Turner-Syndrom lag das Alter bei Erstdiagnose im Mittel bei 13,0 Jahren (Median 13,0 Jahre). In der Regel werden Patientinnen mit Turner-Syndrom bei Abklärung einer primären Amenorrhoe und fehlender Brustentwicklung in etwa diesem Alter erstdiagnostiziert (71). In dem hier beschriebenen TS-Kollektiv konnte bei 4 von 12 Patientinnen (33,3%) erhoben werden, warum eine endokrinologische Abklärung erfolgt ist. Bei 3 Patientinnen erfolgte eine Abklärung bei Wachstumsrückstand, bei einer Patientin aufgrund einer Amenorrhoe, wobei hier nicht sicher festgestellt werden konnte, ob nicht auch bei den Patientinnen mit Wachstumsrückstand eine Amenorrhoe vorlag.

Die Salzverlustkrise, ein auffälliges Genitale, sowie eine frühzeitige Pubertätsentwicklung waren mit kumulierten 67,0% die häufigsten Symptome, die zu einer diagnostischen Abklärung und damit letztlich zur Diagnosefindung der verschiedenen DSD führten. 10 Patienten konnten im Rahmen eines Neugeborenen- oder Pränatalscreenings diagnostiziert werden. Davon hatten 7 Patienten ein AGS und 3 Patienten ein Klinefelter-Syndrom. Turner-Syndrom-Patientinnen, die durch ein Pränatalscreening der Diagnose zugeführt wurden finden sich nicht. Jedoch konnten nur bei 4 von 12 TS-Patientinnen Angaben zur Erstdiagnose

erhoben werden. Der potentielle Nutzen, den das flächendeckende Neugeborenencreening auf AGS mit sich bringt, ist offensichtlich und bereits belegt (59).

4.2.3 *Karyotyp und Gender*

Beim Klinefelter-Syndrom zeigte sich durchgehend der Karyotyp 47,XXY, was nicht überrascht, da höhergradige Aneuploidien oder Mosaikformen als Ursache für das Klinefelter-Syndrom seltener (Häufigkeit bis 20%) sind (7;12).

Beim Turner-Syndrom lagen in 68,6% (N=11) der Fälle eine reine Monosomie X (45,X0) vor, bei 31,4% (N=5) Mosaikformen oder strukturelle Veränderungen. In der Literatur wird die reine Monosomie X als Ursache für das Turner-Syndrom mit einer Häufigkeit von 50-60% beschrieben (70). Die Häufigkeit deckt sich also etwa mit den vorliegenden Daten.

Hinsichtlich der aktuellen sexuellen Orientierung ließen sich nur sehr vereinzelt Daten erheben. Interessant ist, dass sich aus den Datenquellen kein Anhalt dafür ergab, dass sich ein Patient keinem klassischen oder nicht dem zugeordneten Geschlecht zugehörig fühlt (Transgender). Es ist beschrieben, dass Transgender bei AGS, TS und KS selten auftritt (96). Jedoch sind zur genaueren Untersuchung von *Gender Identity*, *Gender Dysphorie* und sexueller Orientierung sicher prospektive Untersuchungen, wie z.B. anonymisierte Fragebögen sinnvoll. Nur 1 AGS-Patient mit dem Karyotyp 46,XX hat eine männliche *Gender Identity*. Bei AGS-Patienten mit diesem Karyotyp wird in der Regel ein weibliches *Gender Assignment* gewählt, dennoch ist beschrieben, dass auch ein männliches *Gender Assignment* bei guter familiärer Unterstützung und endokrinologischer Begleitung zu einem erfreulichen Outcome führen kann (1;97).

4.2.4 *Komorbiditäten*

Wie erwartet wiesen vor allem Patienten mit Klinefelter-Syndrom und Turner-Syndrom erhebliche Komorbiditäten auf. Diese sind in folgender Tabelle kurz zusammengefasst. In der AGS-Gruppe überrascht die Häufung von Schilddrüsenerkrankungen (8,2%) und psychiatrischen Nebendiagnosen (5,7%). Die Häufigkeit von TART wird in der Literatur mit bis zu 90% bei erwachsenen, männlichen AGS-Patienten angegeben (98). Aktuell zeigte sich eine Häufigkeit von 51,2% von 39 männlichen AGS-Patienten bei denen Informationen zu einer Hodensonographie vorlagen.

Diagnose	Klinefelter-Syndrom (n = 25)	Turner-Syndrom (n=16)	AGS (n=121 - ohne 46,XXY)
Psychiatrische Nebendiagnosen	-	-	5,7% (N=7)
Autoimmunthyreoiditiden	8% (N=2)	37,5% (N=6)	5,7 (N=7)
Schilddrüsenerkrankung allgemein	24% (N=6)	43,7% (N=7)	8,2% (N=10)
Arterieller Hypertonus	-	18,7% (N=3)	4% (N=5)
Diabetes mellitus Typ 1	-	6,3% (N=1)	0,8% (N=1)
Diabetes mellitus Typ 2	8% (N=2)	-	-
Strukturelle Herzerkrankung	-	12,5% (N=2)	1,6% (N=2)
Colitis ulcerosa	-	18,6% (N=3)	-
Psoriasis	-	18,6% (N=3)	-
Asthma bronchiale	12,5% (N=3)	-	-
Maligne Tumorerkrankung	8% (N=2)	-	1,6% (N=2)
Thrombose/ Lungenembolie	8% (N=2)	-	0,8% (N=1)

Tabelle 4: Prozentuale Häufigkeiten von Komorbidität bei verschiedenen DSD

4.2.5 Adrenogenitales-Syndrom

Die Mittlere Größe bei den männlichen AGS-Patienten liegt bei 168,6 cm, der mittlere BMI bei 26,7kg/m². Die männlichen AGS-Patienten liegen also 11,4cm unter dem altersentsprechenden Bevölkerungsdurchschnitt gemäß dem Mikrozensus in Deutschland 2013. In einer vergleichbaren Kohorte (Mittleres Alter 34 Jahre, Minimum 18, Maximum 69 Jahre) aus England (Arlt et al.) fanden sich 2010 ähnliche Ergebnisse. Hier waren die männlichen AGS-Patienten 14cm kleiner und weibliche 8cm kleiner als der Bevölkerungsdurchschnitt. Die weiblichen AGS-Patienten lagen in der vorliegenden Arbeit 7,3 cm unter dem Bevölkerungsdurchschnitt (99). Die geringere Endgröße von AGS-Patienten im Vergleich zur Normalbevölkerung deckt sich auch mit den Ergebnissen anderer Untersuchungen (100-102). Durch das Neugeborenencreening und damit sehr frühe Diagnosestellung kann der Pubertas praecox deutlich besser vorgebeugt werden und eine Angleichung der Endgröße von AGS-Patienten an das durchschnittliche Niveau in den kommenden Jahrzehnten ist zu erhoffen.

78% aller weiblichen und männlichen der von Arlt et al. untersuchten Patienten hatten einen BMI >25kg/m², in der vorliegenden Arbeit 55,7%. Der mittlere BMI liegt in der Normalbevölkerung (männlich 30-35 Jahre) bei 26,7 kg/m², hier liegen die männlichen AGS-Patienten im Mittel also 1 Punkt darüber. Mit 26,3kg/m² liegen die weiblichen AGS-Patienten 2,6 Punkte über dem Altersdurchschnitt.

Die täglichen Glucocorticoidgesamtdosen (Äquivalenzdosen) betrugen bei AGS-Patienten mit Salzverlust im Mittel 31,0mg (Median 30,0mg) und AGS-Patienten ohne Salzverlust im Mittel 27,7mg (Median 28,0mg). Zwischen beiden Gruppen gab es also keine wesentlichen Unterschiede (Abbildung 11). Zur Berechnung der Äquivalenzdosen wurden folgende Faktoren verwendet: Hydrocortison = Faktor 1, Prednisolon = Faktor 4, Dexamethason = Faktor 70 (89). Die erhobenen täglichen Äquivalenzdosen entsprechen den empfohlenen Dosierungen (57).

Von den 122 AGS-Patienten wurden 52 (42,6%) mit Hydrocortison behandelt, 55 (45,1%) mit Prednisolon, 8 (6,6%) mit Dexamethason und 7 (5,7%) mit einer Kombination aus Hydrocortison und Dexamethason. Diese Verteilung entspricht in etwa anderen Untersuchungen (99;101).

Aus den Datenquellen ging bei 50% aller AGS-Patienten eine (vorübergehende) Incompliance hinsichtlich der Medikamenteneinnahme oder der Follow-Up-Termine hervor. Der Grund hierfür ließ sich meist nicht erheben.

Bei 46 AGS-Patienten (37,7% von 122 – alle Karyotyp 46,XX) wurde mindestens eine DSD-assoziierte Operation durchgeführt. Bei 24 AGS-Patienten war genau eine solche OP, bei 19 Patienten waren 2-4 OPs durchgeführt worden, bei 2 Patienten sogar 5-7 Operationen. Es handelte sich dabei bis auf eine Ausnahme um feminisierende Operationen. Vaginalbougieurungen nach Operation wurden nicht als OP gewertet. Bei dem bereits erwähnten Fall eines AGS-Patienten mit Karyotyp 46,XX mit männlichem *Gender Assignment* bei stark virilisiertem äußeren Genitale war eine Gonadektomie und Hypospadie-OP, sowie die Implantation einer Hodenprothese erfolgt. Das durchschnittliche Alter bei der 1. Korrektur-OP betrug 4,67 Jahre (Mittelwert), jedoch mit einer großen Streuung. Zum Teil wurden Korrektur-OPs bereits im ersten Lebensjahr durchgeführt, zum Teil erst im Alter von 31 Jahren. Das Outcome der Korrektur-OPs lässt sich anhand der Datenquellen nicht erheben, jedoch würde sich das AGS-Kollektiv gut für eine prospektive Untersuchung eignen, da sowohl frühe, als auch späte Ersteingriffe erfolgt sind. Welcher Zeitpunkt einer feminisierenden Operation zu einem besseren Long-time-Outcome führt, ist umstritten (50).

In mehreren Studien wurde bereits eine im Vergleich zur Normalbevölkerung verringerte Knochendichte beschrieben (99;102). Ergebnisse einer Knochendichtemessung lagen bei 80 von 122 AGS Patienten vor (65,6%). Für die Messung im Bereich des Femurhalses ergaben sich folgende Werte: Bei 2 (2,6%) von 80 AGS-Patienten lag ein T-Wert unter -2,5 vor (=Osteoporose), bei 30 (39,0% von 80) ein T-Wert zwischen -2,5 und -1 (=Osteopenie) und bei 45 (58,4%) ein T-Wert >-1 (=Normalbefund). Eine schwere Osteopenie bzw. Osteoporose liegt also nur bei wenigen Patienten vor ($<5\%$). In bereits erwähnter Studie von Arlt et al. zeigten sich ähnliche Ergebnisse: Im Bereich des Femurhalses zeigten sich bei 39,2% der Patienten (n=77) T-Werte zwischen -2,5 und -1 (=Osteopenie) und bei 6,8% ein T-Wert unter -2,5 (=Osteoporose) (99).

4.2.6 Klinefelter-Syndrom

Die KS-Patienten haben mit 186,8cm eine höhere mittlere Körpergröße als der bundesdeutsche männliche Durchschnitt zwischen 35 und 40 Jahren (180cm), aber einen vergleichbaren mittleren BMI von 26,6 (Vergleichsgruppe BMI 26,4kg/m²). In einer Studie aus Dänemark (Chang et al., 2015) mit einer etwas größeren Kohorte zeigten sich eine mittlere Höhe von 186,1cm und ein mittlerer BMI von 27,0kg/m², also sehr ähnliche Werte (103).

Bei 20 der 25 KS-Patienten besteht eine Substitution von Testosteron, bei 4 bestehen ausreichende Testosteronspiegel und (zum Teil niedrig) normale Gonadotropinspiegel, weshalb bei diesen keine Testosteronbehandlung durchgeführt wird. Bei 1 Patient besteht eine ausgeprägte Incompliance – er verweigert eine Testosteroneinnahme.

Die niedrigen mittleren Hodenvolumina von 2,3ml und 3,0ml sind pathognomonisch und waren zu erwarten (104).

Bei 8 von 25 Patienten (32% von 25) liegt eine Knochendichtemessung vor. Von diesen zeigte sich über dem Femurhals bei 4 über dem Femurhals ein T-Wert zwischen -2,5 und -1 (entspricht Osteopenie) und bei 4 ein Normalbefund. Ein T-Wert unter -2,5 (Osteoporose) besteht bei keinem Patienten. Direkt vergleichbare Daten liegen in der Literatur nicht vor, jedoch ist beschrieben, dass bei KS zwar oft eine verringerte Knochendichte vorliegt, jedoch selten eine ausgeprägte Osteopenie im Sinne einer Osteoporose (105), was den aktuell erhobenen Daten entspricht.

Ein Patient von den insgesamt 25 KS-Patienten hat einen gesunden Sohn. Bei ihm war das Klinefelter-Syndrom im Rahmen einer Fertilitätsabklärung im Alter von 38 Jahren aufgefallen. Ob es spontan zur Schwangerschaft kam oder überhaupt eine leibliche Vaterschaft vorliegt, ist aus den Unterlagen nicht ersichtlich. Spontane Schwangerschaften sind beim Klinefelter-Syndrom eine Rarität (106).

4.2.7 *Turner-Syndrom*

Die TS-Patientinnen haben eine mittlere Körpergröße von 151,21cm. Der bundesdeutsche weibliche Durchschnitt in der Altersgruppe zwischen 35 und 40 Jahren, liegt bei 167cm. Der mittlere BMI der TS-Patienten liegt bei 24,99kg/m² (Vergleichsgruppe BMI 24,1kg/m²). In der Literatur wird beschrieben, dass TS-Patienten in der Regel 20cm unter dem Bevölkerungsdurchschnitt liegen (70). Dies deckt sich mit den aktuellen Ergebnissen. Ebenso ist beschrieben, dass die mittlere Größe von Turner-Patienten ohne Growth-Hormon-Therapie 143cm beträgt, nach stattgehabter Growth-Hormon-Therapie hingegen 150cm (107). Dies lässt vermuten, dass doch mehr als nur 7 von 16 TS-Patienten, bei denen eine stattgehabte Growth-Hormon-Therapie dokumentiert war, tatsächlich eine solche erhalten haben.

Insgesamt ließ sich nur bei etwa der Hälfte der identifizierten TS-Fälle ein umfassendes Bild der Krankheitsgeschichte, des aktuellen Gesundheitszustandes und der aktuellen Therapie und therapeutischen Einstellungsgüte erheben.

Bei 4 Patientinnen mit Turner-Syndrom (25% von 16) liegen Ergebnisse einer Knochendichtemessung vor. Von diesen zeigte sich über dem Femurhals bei 2 Patientinnen ein T-Wert zwischen -2,5 und -1 (entspricht Osteopenie) und bei 2 Patientinnen ein Normalbefund. Ein T-Wert unter -2,5 (Osteoporose) besteht bei keiner Patientin. Dass Patientinnen mit Turner-Syndrom zu Osteopenie neigen, ist bekannt (108). Die aktuell erhobenen Daten zur Knochendichte entsprechen dem, wenn auch nur bei einem Viertel der TS-Patientinnen Densitometriedaten aus den Akten erhoben werden konnten.

4.3 Ausblick

Die 169 identifizierten DSD-Patienten wurden umfassend beschrieben. AGS, TS und KS waren erwartungsgemäß die häufigsten Entitäten. Es konnten aber auch seltenere DSD identifiziert werden. Bis auf eine Ausnahme waren alle Patienten volljährig. Die anthropometrischen Daten entsprechen den in der Literatur vorbeschriebenen. Es wird die derzeit empfohlene Therapie der einzelnen DSD angewandt.

Aufgrund der relativen Seltenheit von DSD sind belastbare Daten zum Long-Term-Outcome derzeit angewendeter Therapien eine Seltenheit. Prospektive Studien mit möglichst hohen Fallzahlen zur Untersuchung des Outcomes sind notwendig.

Wichtige Parameter zur Evaluation des Langzeit-Therapieerfolges wie Quality of Life, *Gender Identity* und sexuelle Zufriedenheit konnten aktuell retrospektiv nicht erhoben werden. Es fehlt Evidenz für den besten Zeitpunkt DSD-assoziierter Operationen wie Genitoplastien. Dazu sind neben eingehender ggf. anonymisierter Befragung von DSD-Patienten genaue urologische und gynäkologische Befunde zur Beurteilung von Operationsergebnissen nötig. Daten zu aktuellen Tanner-Stadien oder *Prader-Genital-Stage* fehlten fast komplett in den Datenquellen, was nicht verwundert, da regelmäßige Explorationen des Genitale im Rahmen von routinemäßigen Verlaufskontrollen vermieden werden sollten, weil sie als sehr belastend empfunden werden können und im regelmäßigen Follow Up bei nicht zu erwartender Befundänderung auch keine therapeutische Konsequenz hätten. Auch medikamentöse Therapieschemata und diagnostische Marker zur Verlaufskontrolle müssen weiter untersucht und optimiert werden. Zahlreiche hoffnungsvolle Therapieansätze wie die frühe Hormonersatztherapie beim Klinefelter-Syndrom oder die Entwicklung von Glucocorticoidpräparaten mit physiologischer zirkadianer Freisetzung zur Behandlung des AGS müssen überprüft und weiterentwickelt werden. Der Ursache für die in dieser Arbeit beobachtete hohe Rate von Compliance-Problemen im Verlauf der Behandlung (50%) von DSD sollte nachgegangen werden.

Das identifizierte DSD-Kollektiv eignet sich gut für anschließende prospektive Untersuchungen. Die DSD wurden nach Abschluss der Datenerhebung und -analyse einer multizentrischen europäischen Querschnitts-Studie („DSD-Life“) zur Untersuchung des Langzeit-Outcomes zugeführt.

5 Anhang: Fragebögen zur prospektiven Datenerhebung

Im Anhang werden im Rahmen der vorliegenden Arbeit entwickelte Fragebögen zur Optimierung des Follow-Up von DSD Patienten vorgestellt. Sie können ebenso zur prospektiven, systematischen Datenerhebung angewandt werden. Anamnestische Informationen, sowie Befunde der körperlichen Untersuchung können hier dokumentiert werden. Es wurden sowohl Fragebögen für den Erstkontakt, als auch Follow-Up Bögen entwickelt. Weiterführende Diagnostik wie z.B. abdomineller und gynäkologischer Ultraschall, Hoden-Ultraschall und Knochendichtemessungen müssen separat erhoben und dokumentiert werden.

Checkliste Erstvorstellung Adrenogenitales Syndrom

Wenn nicht Erstvorstellung ->

Direkt zu „Checkliste Verlaufskontrolle Adrenogenitales Syndrom“

Patientenetikett

Datum: _____

Geschlecht (psychosozial): ☐ männlich ☐ weiblich ☐ interKaryogramm: ☐ 46,XY ☐ 46,XX ☐ anderes: _____ ☐ nicht vorliegend ☐ nicht durchgeführtAGS-Form: Klassisches AGS ☐ mit Salzverlust ☐ ohne SalzverlustEnzymdefekt: ☐ 21-OHD ☐ 11-OHD ☐ anderer: _____Molekulargenetik: _____ ☐ nicht vorliegend ☐ nicht durchgeführt

Datum der Erstdiagnose (Jahr): _____

Geschlechtszuordnung bei Geburt: ☐ männlich ☐ weiblich ☐ interGender reassignment: ☐ nein ☐ ja wenn ja, wann: _____

Grund der Abklärung/ Primär auffällig durch:

- ☐ Pränataltestung ☐ NG Screening ☐ Wachstumsrückstand ☐ Hochwuchs
☐ Pseudopubertas praecox ☐ Ambiguous genitalia ☐ Sonstiges: _____

Vorbehandelndes Krankenhaus/ vorbehandelnde Praxis:

- ☐ Hauner'sches Kinderspital ☐ Keine Vorbehandlung ☐ Andere: _____

Häufigkeit der Verlaufskontrollen (halbjährlich/ jährlich/ selten): _____ Letzte: _____

Salzverlust-/Addison-Krise: ☐ noch nie ☐ ja, Datum: _____ ☐ Letzte Addison-Krise, Datum: _____

Begleiterkrankungen:

- ☐ Diabetes mellitus Typ 2 ☐ Insulinresistenz ☐ Fettstoffwechselstörung
☐ Osteopenie/Osteoporose ☐ Art. Hypertonus ☐ Übergewicht BMI _____ kg/m²
☐ Allergie ☐ Asthma ☐ Nikotinabusus (wenn ja: ☐ py: _____ ☐ ex)
☐ Angeborener Herzfehler ☐ Schilddrüsenerkrankung ☐ Lebererkrankungen
☐ Vitamin-D-Mangel ☐ Osteopenie ☐ Frakturen
☐ Sonstige: _____

Operationen:

- ☐ Feminisierung ☐ Maskulinisierung ☐ Einzeitiges Vorgehen ☐ Zweizeitiges Vorgehen
(Jahr: _____) (Jahr: _____)
- ☐ Klitoris-Chirurgie ☐ Ja ☐ Nein ☐ Spezifizierung/ Datum/ Ort: _____
☐ Vaginalplastik ☐ Ja ☐ Nein ☐ Spezifizierung/ Datum/ Ort: _____
☐ Perineale Plastik ☐ Ja ☐ Nein ☐ Spezifizierung/ Datum/ Ort: _____
☐ Labialplastik ☐ Ja ☐ Nein ☐ Spezifizierung/ Datum/ Ort: _____
☐ Vaginale Dilatation ☐ Ja ☐ Nein ☐ Spezifizierung/ Datum/ Ort: _____
☐ Orchidopexie ☐ Ja ☐ Nein ☐ Rechts ☐ Links Datum: _____
☐ Urethra-Dilatation ☐ Ja ☐ Nein ☐ Spezifizierung/ Datum: _____
☐ Gonadektomie ☐ Ja ☐ Nein ☐ Rechts ☐ Links ☐ Teilweise ☐ Vollständig Datum: _____
Anmerkung: _____
☐ Sonstige Operationen: _____

Psychotherapie durchgeführt?

- ☐ ja ☐ nein ☐ nicht bekannt Zeitraum (Jahre): _____ Wo: _____
Aktuell in psychotherapeutischer Behandlung? ☐ ja ☐ nein Wo: _____

Knochendichtemessung durchgeführt?

- ☐ ja ☐ nein
wenn ja, wann (Jahr): _____
Ergebnis: LWS: ☐ norm ☐ geringgradige Osteopenie ☐ mäßige Osteopenie ☐ ausgeprägte Osteopenie
SH: ☐ norm ☐ geringgradige Osteopenie ☐ mäßige Osteopenie ☐ ausgeprägte Osteopenie

Männer:Sonographisches TART-Screening durchgeführt? ☐ ja ☐ nein ☐ nicht bekannt

Wann: _____ Wo: _____

Ergebnis: ☐ keine TART ☐ TART bds ☐ TART nur links ☐ TART nur rechts☐ Anmerkung: _____

Spermiogramm durchgeführt?

☐ ja ☐ nein wenn ja, wann (Jahr): _____ Vorliegend: ☐ ja ☐ neinErgebnis: ☐ Normozoospermie ☐ Oligozoospermie ☐ Asthenozoospermie ☐ Teratozoospermie☐ Oligoasthenozoospermie ☐ Azoospermie ☐ Aspermie

Kryoasservation durchgeführt?

☐ ja ☐ nein wenn ja, Datum: _____ wenn ja, wo: _____**Frauen:**Datum Menarche: _____ ☐ Noch keine Menarche ☐ nicht bekanntMenstruation: ☐ Regelmäßig ☐ Regelmäßig unter Pille ☐ Unregelmäßig ☐ Sek. Amenorrhö ☐ Primäre Amenorrhö„PCOS“: ☐ ja ☐ nein

Datum der letzten gynäkologischen Untersuchung: _____

Alle:

Sonstige Angaben:

Geburtsgewicht: _____ g ☐ Geburtsgröße: _____ cmGeburtsmodus: ☐ Spontangeburt ☐ Forceps ☐ Vakuum ☐ Sectio

Geburt in SSW: _____ Größe der Mutter: _____ cm Größe des Vaters: _____ cm

Eigene Kinder:

☐ Leibliche Kinder: Anzahl: 1. Kind: ☐ m ☐ w Geboren (Jahr): _____ SS-Induktion: spontan ☐ IVF ☐2. Kind: ☐ m ☐ w Geboren (Jahr): _____ SS-Induktion: spontan ☐ IVF ☐3. Kind: ☐ m ☐ w Geboren (Jahr): _____ SS-Induktion: spontan ☐ IVF ☐

Anmerkung: _____

☐ Adoptierte Kinder☐ Keine Kinder

Familienanamnese:

☐ Klassisches AGS bei der Mutter ☐ Klassisches AGS beim Vater☐ Klassisches AGS bei einem leiblichen Kind ☐ Nicht bekannt☐ Anmerkung: _____

Sozialanamnese:

☐ Pat. lebt bei den Eltern ☐ Pat. lebt alleine ☐ Pat. lebt mit Lebenspartner☐ Lebenspartner vorhanden ☐ Verheiratet

Schulabschluss:

☐ Kein Schulabschluss ☐ Hauptschulabschluss ☐ Realschulabschluss☐ Fachabitur ☐ Abitur ☐ Hochschulabschluss

Beruf: _____

Derzeitige Tätigkeit (sofern abweichend): _____

Anmerkungen:

Patientenetikett

Checkliste Verlaufskontrolle Adrenogenitales Syndrom

Erstvorstellung? ->

Dann zuerst: „Checkliste Erstvorstellung Adrenogenitales Syndrom“

Datum: _____

Letzte endokrinologische Verlaufskontrolle: Datum: _____; wo? ☐ MKI ☐ _____

Aktuelle Anamnese:

Allgemeinbefinden: ☐ gut ☐ reduziert ☐ schlechtLeistungsfähigkeit: ☐ gut ☐ reduziert ☐ deutlich eingeschränktNebennierenkrise seit letztem Besuch? ☐ nein ☐ ja Grund: _____Menstruation: ☐ Regelmäßig ☐ Regelmäßig unter Pille ☐ Unregelmäßig ☐ Sek. Amenorrhö
☐ Primäre Amenorrhö Letzte Monatsblutung (Datum): _____GC-Dosiserhöhung nötig seit letztem Besuch? ☐ nein ☐ ja Grund: _____Notfallausweis vorhanden? ☐ nein ☐ ja ☐ neuer Notfallausweis ausgehändigtSonstiges: _____

Bewegung/ Sport?

Tägliche Aktivität (Spazieren/ Treppen steigen): ☐ <3h/ Woche ☐ =3h/Woche ☐ >3h/WocheSport (Fahrradfahren/ Schwimmen etc.): ☐ <2h/ Woche ☐ =2h/Woche ☐ >2h/Woche☐ Anmerkung: _____

Aktuelle Medikation:

☐ Glukokortikoid: _____ Dosis: morgens _____ mittags _____ abends _____☐ Fludrocortison: ☐ nein ☐ ja Dosis: morgens _____ mittags _____ abends _____☐ Pille: ☐ nein ☐ ja Präparat: _____ seit (Datum): _____☐ Andere: _____

Regelmäßige Medikamenteneinnahme/-applikation lt. Patient?

☐ Regelmäßig ☐ Gelegentlich vergessen ☐ Unregelmäßig ☐ Keine Einnahme☐ Anmerkung: _____

Labor: Kleines BB, Elektrolyte, Stoffwechselparameter, 17-OH-Progesteron, Progesteron, Estradiol (E2), DHEA-S, Testosteron, LH, FSH, SHBG, Cortisol, AMH, Aldosteron, freier Testosteronindex, TSH, PSA (bei >50a)

Weiterführende Diagnostik: 24h-17-OHP-Speichelprofil; 24h-Sammelurin

Körperliche Untersuchung:

Kl. Zeichen GC-Übersubstitution: ☐ Plethora ☐ Hämatome ☐ Häufige Infekte ☐ Trockene Haut☐ Ödeme ☐ Striae rubrae (☐ Striae albae)Kl. Zeichen GC-Untersubstitution: ☐ Müdigkeit ☐ GI-Symptome ☐ Myalgie ☐ Acanthosis nigricans☐ Hypoglykämie ☐ HirsutismusKl. Zeichen MC-Untersubstitution: ☐ Salzhunger ☐ Übermäßiger DurstKörpergröße: _____ cm Gewicht: _____ kg BMI: _____ kg/m²Blutdruck _____ / _____ mmHg Pulsfrequenz: _____ /min ☐ rhythmisch ☐ arrhythmischTaillenumfang: _____ cm Hüftumfang: _____ cm Waist/Hip-Ratio: _____Anogenitale Distanz: _____ mm

Siehe Abbildung

Penislänge: _____ mm

Dorsum penis von Os pubis bis Glans-Spitze bei leicht gestrecktem Penis

Penisbreite: _____ mm

Gemessen am mittleren Teil des Penischaftes

Sensitivität des PenisSpitze der Glans: ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3Dorsaler, proximaler Teil des Penis: ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3

0: keine Sensitivität

1: wie Innenseite der Oberschenkel

2: stärker als Innenseite der Oberschenkel

3: viel stärker als Innenseite der Oberschenkel / schmerzhaft

Lage der Hoden: ☐ intraskrotal ☐ nicht intraskrotal Anmerkung: _____

Hodengröße:

Rechts: _____ ml Links: _____ ml

☐ Palpatorisch ☐ Ultraschall

Anmerkung: _____

Tanner Stadien:

Männliches Genitale: ☐ I ☐ II ☐ III ☐ IV ☐ V

Weibliches Genitale: ☐ I ☐ II ☐ III ☐ IV ☐ V

Brust: ☐ I ☐ II ☐ III ☐ IV ☐ V

Schamhaar: ☐ I ☐ II ☐ III ☐ IV ☐ V

Körperbehaarung:

☐ Männliche Körperbehaarung

☐ Feminine Körperbehaarung

☐ Keine Körperbehaarung

Gynäkomastie: ☐ nein ☐ ja

wenn Gynäkomastie, bitte Stadium auswählen

(Gynäkomastie – Stadien-Einteilung nach Tanner)

-
- ☐ B1: Kein Brustdrüsenkörper tastbar
 - ☐ B2: Warzenhof vergrößert, Brustdrüse vorgewölbt
 - ☐ B3: Brustdrüsenkörper größer als Warzenhof
 - ☐ B4: Solider Brustdrüsenkörper
 - ☐ B5: Entspricht weiblicher Brust bis Makromastie

Anmerkung: _____

Akne:

☐ Ja ☐ Nein

wenn ja, Lokalisation: ☐ Stirn ☐ Wangen ☐ Rücken

wenn ja, Ausprägungsgrad: ☐ Mild ☐ Moderate ☐ Severe

Knochendichtemessung durchgeführt?

☐ ja ☐ nein wenn ja, Datum: _____

Ergebnis: LWS: ☐ norm ☐ geringgradige Osteopenie ☐ mäßige Osteopenie ☐ ausgeprägte Osteopenie

SH: ☐ norm ☐ geringgradige Osteopenie ☐ mäßige Osteopenie ☐ ausgeprägte Osteopenie

Voruntersuchung: ☐ Keine Voruntersuchung ☐ Befundprogredienz ☐ Befundremission ☐ Befundpersistenz

Spermiogramm durchgeführt?

☐ ja ☐ nein

wenn ja, Datum: _____

Ergebnis:

☐ Normozoospermie ☐ Oligozoospermie ☐ Asthenozoospermie ☐ Teratozoospermie

☐ Oligoasthenozoospermie ☐ Azoospermie ☐ Aspermie

Kryoasservation durchgeführt?

☐ ja ☐ nein

wenn ja, Datum: _____ wenn ja, wo: _____

Aktuelle Einstellungsgüte:

laborchemisch: ☐ gut ☐ zufriedenstellend ☐ schlecht

klinisch: ☐ gut ☐ zufriedenstellend ☐ schlecht

Anmerkungen:

Checkliste Erstvorstellung Klinefelter-Syndrom

Wenn nicht Erstvorstellung->

Direkt zu „Checkliste **Verlaufskontrolle** Klinefelter-Syndrom“

Patientenetikett

Datum: _____

Diagnose: Klinefelter-Syndrom

Datum der Erstdiagnose (Jahr): _____

Karyogramm durchgeführt?

☐ ja ☐ nein ☐ nicht bekannt

Datum (Jahr): _____ Karyotyp: _____

Karyogramm vorliegend? ☐ ja ☐ nein

Grund der Abklärung/ Primär auffällig durch:

- | | |
|--|--|
| <input type="radio"/> Pränataltestung | <input type="radio"/> NG Screening |
| <input type="radio"/> Kleine Testes | <input type="radio"/> Virilisierungsstörung |
| <input type="radio"/> Wachstumsstörung | <input type="radio"/> Unerfüllter Kinderwunsch |
| <input type="radio"/> Sonstiges: _____ | |

Häufigkeit der Verlaufskontrollen (halbjährlich/ jährlich/ selten): _____

Begleiterkrankungen:

- | | |
|---|--|
| <input type="radio"/> Diabetes mellitus Typ 2 | <input type="radio"/> Insulinresistenz |
| <input type="radio"/> Osteopenie/Osteoporose | <input type="radio"/> Art. Hypertonus |
| <input type="radio"/> Übergewicht BMI _____ kg/m ² | <input type="radio"/> Hyperlipidämie/ Hyperlipoproteinämie |
| <input type="radio"/> Gynäkomastie (Anamnese) | <input type="radio"/> Lageanomalien der Hoden (Anamnese) |
| <input type="radio"/> Erektile Dysfunktion | <input type="radio"/> Schilddrüsenerkrankung |
| <input type="radio"/> Frakturen | <input type="radio"/> Lebererkrankungen |
| <input type="radio"/> Asthma | <input type="radio"/> Allergien |
| <input type="radio"/> Epilepsie | <input type="radio"/> Sprachstörung |
| <input type="radio"/> Legasthenie | |
| <input type="radio"/> Sonstige: _____ | |

Operationen:

- | | | | |
|---------------------------------------|---------------|--------------------------|--------------------------|
| <input type="radio"/> Orchidopexie | (Jahr: _____) | <input type="radio"/> Re | <input type="radio"/> Li |
| <input type="radio"/> Gonadektomie | (Jahr: _____) | <input type="radio"/> Re | <input type="radio"/> Li |
| <input type="radio"/> Mastektomie | (Jahr: _____) | <input type="radio"/> Re | <input type="radio"/> Li |
| <input type="radio"/> Thyreoidektomie | (Jahr: _____) | | |
| <input type="radio"/> Sonstige: _____ | | | |

Psychotherapie durchgeführt?

☐ ja ☐ nein ☐ nicht bekannt

Zeitraum (Jahre): _____ Wo: _____

Aktuell in psychotherapeutischer Behandlung? ☐ ja ☐ nein

Knochendichtemessung durchgeführt?

☐ ja ☐ nein

wenn ja, wann (Jahr): _____

Ergebnis:LWS: ☐ norm ☐ geringgradige Osteopenie ☐ mäßige Osteopenie ☐ ausgeprägte OsteopenieSH: ☐ norm ☐ geringgradige Osteopenie ☐ mäßige Osteopenie ☐ ausgeprägte Osteopenie

Spermiogramm durchgeführt?

☐ ja ☐ nein Vorliegend: ☐ ja ☐ nein

wenn ja, wann (Jahr): _____

Ergebnis:

☐ Normozoospermie ☐ Oligozoospermie ☐ Asthenozoospermie ☐ Teratozoospermie
☐ Oligoasthenozoospermie ☐ Azoospermie ☐ Aspermie

Kryoasservation durchgeführt?

☐ ja ☐ nein

wenn ja, Datum: _____ wenn ja, wo: _____

Vorbehandelndes Krankenhaus/ vorbehandelnde Praxis:

☐ Hauner'sches Kinderspital ☐ Keine Vorbehandlung ☐ Andere: _____

Sonstige Angaben:

Geburtsgewicht: _____ g ☐ Geburtsgröße: _____ cm

Geburtsmodus: ☐ Spontangeburt ☐ Forceps ☐ Vakuum ☐ Sectio

Geburt in SSW: _____

Größe der Mutter: _____ cm Größe des Vaters: _____ cm

Eigene Kinder:

☐ Leibliche Kinder: Anzahl: 1. Kind: ☐ m ☐ w Geboren (Jahr): _____ SS-Induktion: spontan ☐ IVF ☐
 2. Kind: ☐ m ☐ w Geboren (Jahr): _____ SS-Induktion: spontan ☐ IVF ☐
 3. Kind: ☐ m ☐ w Geboren (Jahr): _____ SS-Induktion: spontan ☐ IVF ☐

Anmerkung: _____

☐ Adoptierte Kinder

☐ Keine Kinder

Familienanamnese:

☐ Klinefelter-Syndrom beim Vater

☐ Klinefelter-Syndrom beim Sohn

☐ Sonstige: _____

Sozialanamnese:

☐ Pat. lebt bei den Eltern

☐ Lebenspartner vorhanden

☐ Pat. lebt alleine

☐ Verheiratet

☐ Pat. lebt mit Lebenspartner

Schulabschluss:

☐ Kein Schulabschluss

☐ Hauptschulabschluss

☐ Realschulabschluss

☐ Fachabitur

☐ Abitur

☐ Hochschulabschluss

Beruf: _____

Derzeitige Tätigkeit (sofern abweichend): _____

Anmerkungen:

Weiter mit „Checkliste **Verlaufskontrolle** Klinefelter-Syndrom“

Patientenetikett

Checkliste Verlaufskontrolle Klinefelter-Syndrom

Erstvorstellung? ->

Dann zuerst: „Checkliste **Erstvorstellung** Klinefelter-Syndrom“

Datum: _____

Letzte endokrinologische Untersuchung (Datum): _____

Aktuelle Anamnese:

- Allgemeinbefinden: ☐ gut ☐ reduziert ☐ schlecht
 Leistungsfähigkeit: ☐ gut ☐ reduziert ☐ deutlich eingeschränkt
 Zeichen eines Hypogonadismus: ☐ Spärlicher Bartwuchs ☐ Libidoverlust ☐ Erektile Dysfunktion
☐ Infertilität

Sonstiges: _____

Bewegung/ Sport?

Tägliche Aktivität (Spazieren/ Treppen steigen): ☐ <3h/ Woche ☐ =3h/Woche ☐ >3h/WocheSport (Fahrradfahren/ Schwimmen etc.): ☐ <2h/ Woche ☐ =2h/Woche ☐ >2h/Woche

o Anmerkung: _____

Aktuelle Medikation:

- ☐ Testo-Gel _____mg tgl.
☐ Testoviron 250mg alle _____ Wochen; Datum letzte Injektion: _____
☐ Nebido 1000mg alle _____ Wochen; Datum letzte Injektion: _____
☐ Keine
☐ Andere: _____

Regelmäßige Medikamenteneinnahme/ -applikation lt. Patient?

- ☐ Regelmäßig ☐ Gelegentlich vergessen
☐ Unregelmäßig ☐ Keine Einnahme
 o Anmerkung: _____

Labor: Kleines BB, Elektrolyte, Stoffwechselparameter,
 Testosteron, LH, FSH, SHBG, freier Testosteronindex, TSH, PSA (bei >50a)

Körperliche Untersuchung:

Körpergröße: _____ cm Gewicht: _____ kg BMI: _____ kg/m²
 Blutdruck _____/_____ mmHg Pulsfrequenz: _____ /min ☐ rhythmisch ☐ arrhythmisch
 Taillenumfang: _____ cm Hüftumfang: _____ cm Waist/Hip-Ratio: _____

Anogenitale Distanz: _____ mm
 Siehe Abbildung

Penislänge: _____ mm
 Dorsum penis von Os pubis bis Glans-Spitze bei leicht gestrecktem Penis

Penisbreite: _____ mm
 Gemessen am mittleren Teil des Penischaftes

Sensitivität des Penis

Spitze der Glans: ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3
 Dorsaler, proximaler Teil des Penis: ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3

- 0: keine Sensitivität
 1: wie Innenseite der Oberschenkel
 2: stärker als Innenseite der Oberschenkel
 3: viel stärker als Innenseite der Oberschenkel / schmerzhaft

Lage der Hoden: ☐ intraskrotal ☐ nicht intraskrotal Anmerkung: _____

Hodengröße:

Rechts: _____ml Links: _____ml

☐ Palpatorisch ☐ Ultraschall

Anmerkung: _____

Tanner Stadien (Siehe rechts im Bild):

Männliches Genitale ☐ I ☐ II ☐ III ☐ IV ☐ V

Schamhaar ☐ I ☐ II ☐ III ☐ IV ☐ V

Körperbehaarung:

☐ Männliche Körperbehaarung

☐ Feminine Körperbehaarung

☐ Keine Körperbehaarung

Gynäkomastie: ☐ nein ☐ ja

wenn Gynäkomastie, bitte Stadium auswählen

(Gynäkomastie - Stadieneinteilung nach Tanner)

Anmerkung: _____

- >
- ☐ B1: Kein Brustdrüsenkörper tastbar
 - ☐ B2: Warzenhof vergrößert, Brustdrüse vorgewölbt
 - ☐ B3: Brustdrüsenkörper größer als Warzenhof
 - ☐ B4: Solider Brustdrüsenkörper
 - ☐ B5: Entspricht weiblicher Brust bis Makromastie

Akne:

☐ Ja ☐ Nein

wenn ja, Lokalisation: ☐ Stirn ☐ Wangen ☐ Rücken

wenn ja, Ausprägungsgrad: ☐ Mild ☐ Moderate ☐ Severe

Knochendichtemessung durchgeführt?

☐ ja ☐ nein

wenn ja, Datum: _____

Ergebnis:

LWS: ☐ norm ☐ geringgradige Osteopenie ☐ mäßige Osteopenie ☐ ausgeprägte Osteopenie

SH: ☐ norm ☐ geringgradige Osteopenie ☐ mäßige Osteopenie ☐ ausgeprägte Osteopenie

Voruntersuchung:

☐ Keine Voruntersuchung ☐ Befundprogredienz ☐ Befundregredienz ☐ Befundpersistenz

Spermiogramm durchgeführt?

☐ ja ☐ nein

wenn ja, Datum: _____

Ergebnis:

☐ Normozoospermie ☐ Oligozoospermie ☐ Asthenozoospermie ☐ Teratozoospermie

☐ Oligoasthenozoospermie ☐ Azoospermie ☐ Aspermie

Kryoasservation durchgeführt?

☐ ja ☐ nein

wenn ja, Datum: _____

wenn ja, wo: _____

Aktuelle Einstellungsgüte:

laborchemisch: ☐ gut ☐ zufriedenstellend ☐ schlecht

klinisch: ☐ gut ☐ zufriedenstellend ☐ schlecht

Anmerkungen:

Checkliste Erstvorstellung Turner-Syndrom

Wenn nicht Erstvorstellung->

Direkt zu „Checkliste **Verlaufskontrolle** Turner-Syndrom“

Patientenetikett

Datum: _____

Diagnose Turner-Syndrom

Datum der Erstdiagnose (Jahr): _____

Karyogramm durchgeführt?

☐ ja ☐ nein ☐ nicht bekannt

Datum (Jahr): _____ Karyotyp: _____

Karyogramm vorliegend? ☐ ja ☐ nein

Grund der Abklärung/ Primär auffällig durch:

☐ Pränatal-Testung ☐ NG Screening ☐ Wachstumsrückstand ☐ Auffälliges Genitale☐ Auffälliger Habitus ☐ Sonstiges: _____

Vorbehandelndes Krankenhaus/ vorbehandelnde Praxis:

☐ Hauner'sches Kinderspital ☐ Keine Vorbehandlung ☐ Andere: _____

Häufigkeit der Verlaufskontrollen (halbjährlich/ jährlich/ selten): _____ Letzte: _____

Begleiterkrankungen:

- | | | |
|---|--|---|
| <input type="radio"/> Diabetes mellitus Typ 2 | <input type="radio"/> Insulinresistenz | <input type="radio"/> Fettstoffwechselstörung |
| <input type="radio"/> Osteopenie/Osteoporose | <input type="radio"/> Art. Hypertonus | <input type="radio"/> Übergewicht BMI _____ kg/m ² |
| <input type="radio"/> Allergie | <input type="radio"/> Asthma | <input type="radio"/> Nikotinabusus (wenn ja: <input type="radio"/> py: _____ <input type="radio"/> ex) |
| <input type="radio"/> Angeborener Herzfehler | <input type="radio"/> Schilddrüsenerkrankung | <input type="radio"/> Lebererkrankungen |
| <input type="radio"/> Vitamin-D-Mangel | <input type="radio"/> Osteopenie | <input type="radio"/> Frakturen |
| <input type="radio"/> Hörstörung | <input type="radio"/> Augenerkrankung | <input type="radio"/> Nierenfehlbildung |
| <input type="radio"/> Sonstige/Anmerkungen: _____ | | |

Zustand nach Growth-Hormone-Therapie?

☐ nein ☐ ja ☐ nicht bekannt

Zeitraum (Jahr-Jahr): _____ (Präparat: _____)

Aktuell immer noch Therapie? ☐ nein ☐ ja wenn ja, Präparat: _____, Dosis: _____

Operationen:

- | | | |
|---|---|---|
| <input type="radio"/> Klitoris-Chirurgie | <input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein | <input type="radio"/> Spezifizierung/ Datum/ Ort: _____ |
| <input type="radio"/> Vaginalplastik | <input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein | <input type="radio"/> Spezifizierung/ Datum/ Ort: _____ |
| <input type="radio"/> Vaginale Dilatation | <input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein | <input type="radio"/> Spezifizierung/ Datum/ Ort: _____ |
| <input type="radio"/> Gonadektomie | <input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein | <input type="radio"/> Rechts <input type="radio"/> Links <input type="radio"/> Teilweise <input type="radio"/> Vollständig Datum: _____ |
| <input type="radio"/> Urethrale Dilatation | <input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein | <input type="radio"/> Spezifizierung/ Datum/ Ort: _____ |
| <input type="radio"/> Thyreoidektomie (Jahr: _____) | | |
| <input type="radio"/> Sonstige Operationen: _____ | | |

Psychotherapie durchgeführt?

☐ ja ☐ nein ☐ nicht bekannt Zeitraum (Jahre): _____ Wo: _____Aktuell in psychotherapeutischer Behandlung? ☐ ja ☐ nein Wo: _____

Knochendichtemessung durchgeführt?

☐ ja ☐ nein

wenn ja, wann (Jahr): _____

Ergebnis: LWS: ☐ norm ☐ geringgradige Osteopenie ☐ mäßige Osteopenie ☐ ausgeprägte OsteopenieSH: ☐ norm ☐ geringgradige Osteopenie ☐ mäßige Osteopenie ☐ ausgeprägte Osteopenie

Datum Menarche: _____ ☐ Noch keine Menarche
Menstruation: ☐ Regelmäßig ☐ Regelmäßig unter Pille ☐ Unregelmäßig ☐ Sek. Amenorrhö ☐ Primäre Amenorrhö
Datum der letzten gynäkologischen Untersuchung: _____

Sonstige Angaben:

Geburtsgewicht: _____ g ☐ Geburtsgröße: _____ cm
Geburtsmodus: ☐ Spontangeburt ☐ Forceps ☐ Vakuum ☐ Sectio
Geburt in SSW: _____ Größe der Mutter: _____ cm Größe des Vaters: _____ cm

Familienanamnese:

☐ Keine besondere Häufung bestimmter Erkrankungen
☐ _____

Sozialanamnese:

☐ Pat. lebt bei den Eltern ☐ Pat. lebt alleine ☐ Pat. lebt mit Lebenspartner
☐ Lebenspartner vorhanden ☐ Verheiratet

Höchster Schulabschluss:

☐ Kein Schulabschluss ☐ Hauptschulabschluss ☐ Realschulabschluss
☐ Fachabitur ☐ Abitur ☐ Hochschulabschluss

Beruf: _____

Derzeitige Tätigkeit (sofern abweichend): _____

Anmerkungen:

Patientenetikett

Checkliste Verlaufskontrolle Turner-Syndrom

Erstvorstellung? ->

Dann zuerst: „Checkliste **Erstvorstellung** Turner-Syndrom“

Datum: _____

Letzte endokrinologische Verlaufskontrolle: Datum: _____; wo? ☐ MKI ☐ _____

Aktuelle Anamnese:

Allgemeinbefinden: ☐ gut ☐ reduziert ☐ schlechtLeistungsfähigkeit: ☐ gut ☐ reduziert ☐ deutlich eingeschränktMenstruation: ☐ Regelmäßig ☐ Regelmäßig unter Pille ☐ Unregelmäßig ☐ Sek. Amenorrhö
☐ Prim. Amenorrhö

Letzte Monatsblutung (Datum): _____

Sonstiges: _____

Bewegung/ Sport?

Tägliche Aktivität (Spazieren/ Treppen steigen): ☐ <3h/ Woche ☐ =3h/Woche ☐ >3h/WocheSport (Fahrradfahren/ Schwimmen etc.): ☐ <2h/ Woche ☐ =2h/Woche ☐ >2h/Woche☐ Anmerkung: _____

Aktuelle Medikation:

☐ Pille: ☐ nein ☐ ja Präparat: _____ seit (Datum): _____☐ Utrogest ☐ nein ☐ ja Präparat: _____ seit (Datum): _____☐ Gynokadin-Gel ☐ nein ☐ ja Präparat: _____ seit (Datum): _____☐ Keine☐ Andere: _____

Regelmäßige Medikamenteneinnahme/ -applikation lt. Patient?

☐ Regelmäßig ☐ Gelegentlich vergessen ☐ Unregelmäßig ☐ Keine Einnahme☐ Anmerkung: _____

Labor: Kleines BB, Elektrolyte, Stoffwechselformparameter, Progesteron, Estradiol (E2), LH, FSH, Cortisol, AMH, Aldosteron

Körperliche Untersuchung:

Turner Stigmata:☐ Typisch: Typisches Gesicht, kurzer Hals, Pterygium colli, breiter Thorax, Cubiti valgi, Kleinwuchs (<150cm), Naevi☐ Mild: Kleinwuchs (<150cm), Kompakte, gedrungene Statur, Naevi☐ Minimal: Nur Kleinwuchs (<150cm)Körpergröße: _____ cm Gewicht: _____ kg BMI: _____ kg/m²Blutdruck: _____ / _____ mmHg Pulsfrequenz: _____ /min ☐ rhythmisch ☐ arrhythmisch

Taillenumfang: _____ cm Hüftumfang: _____ cm Waist/Hip-Ratio: _____

Anogenitale Distanz: _____ mm

Siehe Abbildung

Gesamteindruck Vulva:☐ Unauffälliger Befund☐ _____

Tanner Stadien:Brust: ☐ I ☐ II ☐ III ☐ IV ☐ VSchamhaar: ☐ I ☐ II ☐ III ☐ IV ☐ VKörperbehaarung:☐ Männliche Körperbehaarung☐ Feminine Körperbehaarung☐ Keine KörperbehaarungAnmerkung:

Akne:☐ Ja ☐ Neinwenn ja, Lokalisation: ☐ Stirn ☐ Wangen ☐ Rückenwenn ja, Ausprägungsgrad: ☐ Mild ☐ Moderate ☐ Severe

Knochendichtemessung durchgeführt?

☐ ja ☐ nein wenn ja, Datum: _____Ergebnis: LWS: ☐ norm ☐ geringgradige Osteopenie ☐ mäßige Osteopenie ☐ ausgeprägte OsteopenieSH: ☐ norm ☐ geringgradige Osteopenie ☐ mäßige Osteopenie ☐ ausgeprägte OsteopenieVoruntersuchung: ☐ Keine Voruntersuchung ☐ Befundprogredienz ☐ Befundremission ☐ Befundpersistenz

Anmerkungen:

6 Zusammenfassung

In Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden alle DSD-Patienten der Medizinischen Klinik IV des Klinikums der Universität München identifiziert, die zwischen 2003 und dem 31.12.2013 in ambulanter und/ oder stationärer Betreuung waren. Aus den digitalen und analogen Patientenakten, sowie einer bereits bestehenden AGS-Datenbank wurden retrospektiv umfassende Daten zu Krankheitsgeschichte, aktueller Therapie und aktuellem Gesundheitszustand erhoben. Es wird ein Überblick über die verschiedenen DSD gegeben und das identifizierte DSD-Patientenkollektiv statistisch beschrieben. Die erhobenen Daten wurden mit der aktuellen Literatur verglichen.

Es konnten 169 DSD-Patienten identifiziert werden, davon 122 mit Adrenogenitalem Syndrom (72,2%), 25 mit Klinefelter-Syndrom (14,8% - 1 Patient hat sowohl ein Klinefelter-Syndrom als auch ein AGS), 16 mit Turner-Syndrom (9,5%), 2 mit 46,XY DSD DAX-1-Mutation (1,2%), 2 mit 46,XX DSD SRY+ (1,2%), 1 mit 46,XY/45,X0 DSD mixed gonadal dysgenesis (0,6%), 1 mit 46,XY DSD Complete gonadal dysgenesis und 1 mit 46,XY DSD PAIS.

Bis auf eine Ausnahme waren alle Patienten volljährig (Mittleres Alter 34,3 Jahre). Die Prävalenz der verschiedenen DSD, die anthropometrischen Daten und die Ergebnisse weiterführender Diagnostik (Hodenumschall, Knochendichtemessung) entsprechen weitgehend den in der Literatur beschriebenen Angaben. Es wird die derzeit empfohlene Therapie der einzelnen DSD angewandt. Die Einstellungsgüte ist in der Mehrzahl der Fälle zufriedenstellend bis sehr gut.

Es fehlt Evidenz für weite Bereiche der derzeit etablierten DSD-Therapie. Wichtige Parameter zur Evaluation des Langzeit-Therapieerfolges wie *Quality of Life*, *Gender Identity* und sexuelle Zufriedenheit konnten aktuell retrospektiv nicht erhoben werden. Zielgerichtete urologische und gynäkologische Examination, sowie anonymisierte Befragung sind zur Beurteilung des *Long-Term-Outcomes* von DSD-assoziierten Operationen nötig. Auch medikamentöse Therapieschemata und diagnostische Marker zur Verlaufskontrolle der DSD-Therapie müssen weiter untersucht werden.

Durch Identifikation der DSD-Patienten im Rahmen der vorliegenden Arbeit konnte das DSD-Patientenkollektiv nach Abschluss der Datenanalyse einer großen multizentrischen europäischen Querschnitts-Studie („DSD-Life“) zum *Long-Term-Outcome* zugeführt werden.

7 Literaturverzeichnis

- (1) Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, Lee PA. Consensus statement on management of intersex disorders. *J Pediatr Urol* 2006 Jun;2(3):148-62.
- (2) Conn J, Gillam L, Conway GS. Revealing the diagnosis of androgen insensitivity syndrome in adulthood. *BMJ* 2005 Sep 17;331(7517):628-30.
- (3) Nihoul-Fekete C. How to deal with congenital disorders of sex development in 2008 (DSD). *Eur J Pediatr Surg* 2008 Dec;18(6):364-7.
- (4) Dreger AD, Chase C, Sousa A, Gruppuso PA, Frader J. Changing the nomenclature/taxonomy for intersex: a scientific and clinical rationale. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005 Aug;18(8):729-33.
- (5) Commissioner of human rights, Council of Europe. Human rights and intersex people, issue paper. 1-4-2015.
- (6) Atkinson SR, Russell D. Gender dysphoria. *Aust Fam Physician* 2015;44(11):792-6.
- (7) Aksglaede L, Link K, Giwercman A, Jorgensen N, Skakkebaek NE, Juul A. 47,XXY Klinefelter syndrome: clinical characteristics and age-specific recommendations for medical management. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2013 Feb 15;163C(1):55-63.
- (8) Bird RJ, Hurren BJ. Anatomical and clinical aspects of Klinefelter's syndrome. *Clin Anat* 2016 Jul;29(5):606-19.
- (9) Nieschlag E. Klinefelter syndrome: the commonest form of hypogonadism, but often overlooked or untreated. *Dtsch Arztebl Int* 2013 May;110(20):347-53.
- (10) Pinsky JE. Clinical review: Turner syndrome: updating the paradigm of clinical care. *J Clin Endocrinol Metab* 2012 Jun;97(6):E994-1003.
- (11) Granger A, Zurada A, Zurada-Zielinska A, Gielecki J, Loukas M. Anatomy of turner syndrome. *Clin Anat* 2016 Jul;29(5):638-42.
- (12) Blackless M, Charuvastra A, Derrtyck A, Fausto-Sterling A, Lauzanne K, Lee E. How sexually dimorphic are we? Review and synthesis. *Am J Hum Biol* 2000 Mar;12(2):151-66.
- (13) Gottlieb B, Beitel LK, Trifiro MA. Androgen Insensitivity Syndrome. 1993.
- (14) Camats N, Pandey AV, Fernandez-Cancio M, Fernandez JM, Ortega AM, Udhane S, et al. STAR splicing mutations cause the severe phenotype of lipoid congenital adrenal hyperplasia: insights from a novel splice mutation and review of reported cases. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014 Feb;80(2):191-9.
- (15) Okeigwe I, Kuohung W. 5-Alpha reductase deficiency: a 40-year retrospective review. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2014 Dec;21(6):483-7.
- (16) Mendonca BB, Costa EM, Belgorosky A, Rivarola MA, Domenice S. 46,XY DSD due to impaired androgen production. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010 Apr;24(2):243-62.
- (17) Salehi P, Koh CJ, Pitukcheewanont P, Trinh L, Daniels M, Geffner M. Persistent Mullerian duct syndrome: 8 new cases in Southern California and a review of the literature. *Pediatr Endocrinol Rev* 2012 Dec 20;10(2):227-33.
- (18) Farikullah J, Ehtisham S, Nappo S, Patel L, Hennayake S. Persistent Mullerian duct syndrome: lessons learned from managing a series of eight patients over a 10-year period and review of literature regarding malignant risk from the Mullerian remnants. *BJU Int* 2012 Dec;110(11 Pt C):E1084-E1089.
- (19) King TF, Conway GS. Swyer syndrome. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2014 Dec;21(6):504-10.
- (20) Kohler B, Achermann JC. Update--steroidogenic factor 1 (SF-1, NR5A1). *Minerva Endocrinol* 2010 Jun;35(2):73-86.
- (21) F.Leidenberger TSOO. Klinische Endokrinologie für Frauenärzte Gebundene Ausgabe – 16. September 2004. Auflage: 3., vollst. überarb. u. erw. Aufl. (16. September 2004), 76-78. 2016. Springer Verlag.
- (22) Mendonca BB, Arnhold IJP, Domenice S, Costa EMF. 46,XY Disorders of Sexual Development. 2000.
- (23) Stanic M, Nesovic M. [Congenital adrenal hyperplasia]. *Med Pregl* 1999 Nov;52(11-12):447-54.
- (24) Speiser PW. Congenital Adrenal Hyperplasia. *F1000Res* 2015;4(F1000 Faculty Rev):601.
- (25) Turcu AF, Auchus RJ. The next 150 years of congenital adrenal hyperplasia. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2015 Sep;153:63-71.
- (26) Kousta E, Papathanasiou A, Skordis N. Sex determination and disorders of sex development according to the revised nomenclature and classification in 46,XX individuals. *Hormones (Athens)* 2010 Jul;9(3):218-131.
- (27) Bulun SE. Aromatase and estrogen receptor alpha deficiency. *Fertil Steril* 2014 Feb;101(2):323-9.
- (28) Shozu M, Akasofu K, Harada T, Kubota Y. A new cause of female pseudohermaphroditism: placental aromatase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1991 Mar;72(3):560-6.
- (29) Kraft KH, Shukla AR, Canning DA. Proximal hypospadias. *ScientificWorldJournal* 2011;11:894-906.
- (30) T.W.Sadler. Medizinische Embryologie. 10.Auflage, 294-321. 2016. Thieme Verlag, Stuttgart.
- (31) Sajjad Y. Development of the genital ducts and external genitalia in the early human embryo. *J Obstet Gynaecol Res* 2010 Oct;36(5):929-37.

- (32) Landau Z, Hanukoglu A, Sack J, Goldstein N, Weintrob N, Eliakim A, et al. Clinical and genetic heterogeneity of congenital adrenal hypoplasia due to NR0B1 gene mutations. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010 Apr;72(4):448-54.
- (33) Bardoni B, Zanaria E, Guioli S, Floridia G, Worley KC, Tonini G, et al. A dosage sensitive locus at chromosome Xp21 is involved in male to female sex reversal. *Nat Genet* 1994 Aug;7(4):497-501.
- (34) Suntharalingham JP, Buonocore F, Duncan AJ, Achermann JC. DAX-1 (NR0B1) and steroidogenic factor-1 (SF-1, NR5A1) in human disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2015 Aug;29(4):607-19.
- (35) Ostrer H. Sexual differentiation. *Semin Reprod Med* 2000;18(1):41-9.
- (36) Sinisi AA, Pasquali D, Notaro A, Bellastella A. Sexual differentiation. *J Endocrinol Invest* 2003;26(3 Suppl):23-8.
- (37) Telles-Silveira M, Knobloch F, Kater CE. Management framework paradigms for disorders of sex development. *Arch Endocrinol Metab* 2015 Oct;59(5):383-90.
- (38) Fisher AD, Ristori J, Fanni E, Castellini G, Forti G, Maggi M. Gender identity, gender assignment and reassignment in individuals with disorders of sex development: a major of dilemma. *J Endocrinol Invest* 2016 Jun 10.
- (39) DiSandro M, Merke DP, Rink RC. Review of current surgical techniques and medical management considerations in the treatment of pediatric patients with disorders of sex development. *Horm Metab Res* 2015 May;47(5):321-8.
- (40) Pasterski V, Geffner ME, Brain C, Hindmarsh P, Brook C, Hines M. Prenatal hormones and childhood sex segregation: playmate and play style preferences in girls with congenital adrenal hyperplasia. *Horm Behav* 2011 Apr;59(4):549-55.
- (41) Hines M. Sex-related variation in human behavior and the brain. *Trends Cogn Sci* 2010 Oct;14(10):448-56.
- (42) Nordenstrom A. Psychosocial Factors in Disorders of Sex Development in a Long-Term Perspective: What Clinical Opportunities are there to Intervene? *Horm Metab Res* 2015 May;47(5):351-6.
- (43) Pasterski V, Prentice P, Hughes IA. Consequences of the Chicago consensus on disorders of sex development (DSD): current practices in Europe. *Arch Dis Child* 2010 Aug;95(8):618-23.
- (44) Pasterski V, Prentice P, Hughes IA. Consequences of the Chicago consensus on disorders of sex development (DSD): current practices in Europe. *Arch Dis Child* 2010 Aug;95(8):618-23.
- (45) Morel Y, Rey R, Teinturier C, Nicolino M, Michel-Calemard L, Mowszowicz I, et al. Aetiological diagnosis of male sex ambiguity: a collaborative study. *Eur J Pediatr* 2002 Jan;161(1):49-59.
- (46) Ogilvy-Stuart AL, Brain CE. Early assessment of ambiguous genitalia. *Arch Dis Child* 2004 May;89(5):401-7.
- (47) Houk CP, Lee PA. Approach to assigning gender in 46,XX congenital adrenal hyperplasia with male external genitalia: replacing dogmatism with pragmatism. *J Clin Endocrinol Metab* 2010 Oct;95(10):4501-8.
- (48) Yang JH, Baskin LS, DiSandro M. Gender identity in disorders of sex development: review article. *Urology* 2010 Jan;75(1):153-9.
- (49) Ercan O, Kutlug S, Uysal O, Alikasifoglu M, Inceoglu D. Gender Identity and Gender Role in DSD Patients Raised as Females: A Preliminary Outcome Study. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2013;4:86.
- (50) Mouriquand PD, Gorduz DB, Gay CL, Meyer-Bahlburg HF, Baker L, Baskin LS, et al. Surgery in disorders of sex development (DSD) with a gender issue: If (why), when, and how? *J Pediatr Urol* 2016 Jun;12(3):139-49.
- (51) Warne GL. Long-term outcome of disorders of sex development. *Sex Dev* 2008;2(4-5):268-77.
- (52) Parsa AA, New MI. Steroid 21-hydroxylase deficiency in congenital adrenal hyperplasia. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2016 Jul 2.
- (53) Reisch N, Flade L, Scherr M, Rottenkolber M, Pedrosa GF, Bidlingmaier M, et al. High prevalence of reduced fecundity in men with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2009 May;94(5):1665-70.
- (54) Reisch N. Substitution therapy in adult patients with congenital adrenal hyperplasia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2015 Jan;29(1):33-45.
- (55) Speiser PW, Dupont B, Rubinstein P, Piazza A, Kastelan A, New MI. High frequency of nonclassical steroid 21-hydroxylase deficiency. *Am J Hum Genet* 1985 Jul;37(4):650-67.
- (56) Nimkarn S, Gangishetti PK, Yau M, New MI. 21-Hydroxylase-Deficient Congenital Adrenal Hyperplasia. 1993.
- (57) Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, Ghizzoni L, Hensle TW, Merke DP, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2010 Sep;95(9):4133-60.
- (58) Odenwald B, Dorr HG, Bonfig W, Schmidt H, Fingerhut R, Wildner M, et al. Classic Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21-Hydroxylase-Deficiency: 13 Years of Neonatal Screening and Follow-up in Bavaria. *Klin Padiatr* 2015 Sep;227(5):278-83.
- (59) Gidlof S, Falhammar H, Thilen A, von DU, Ritzen M, Wedell A, et al. One hundred years of congenital adrenal hyperplasia in Sweden: a retrospective, population-based cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013 Sep;1(1):35-42.
- (60) Kazmi D, Bailey J, Yau M, Abu-Amer W, Kumar A, Low M, et al. New developments in prenatal diagnosis of congenital adrenal hyperplasia. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2016 Jul 1.

- (61) Miller WL, Witchel SF. Prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia: risks outweigh benefits. *Am J Obstet Gynecol* 2013 May;208(5):354-9.
- (62) Falhammar H, Frisen L, Norrby C, Hirschberg AL, Almqvist C, Nordenskjold A, et al. Increased mortality in patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2014 Dec;99(12):E2715-E2721.
- (63) Reisch N, Arlt W, Krone N. Health problems in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Horm Res Paediatr* 2011;76(2):73-85.
- (64) Mooij CF, Webb EA, Claahsen van der Grinten HL, Krone N. Cardiovascular health, growth and gonadal function in children and adolescents with congenital adrenal hyperplasia. *Arch Dis Child* 2016 Dec 14.
- (65) Strandqvist A, Falhammar H, Lichtenstein P, Hirschberg AL, Wedell A, Norrby C, et al. Suboptimal psychosocial outcomes in patients with congenital adrenal hyperplasia: epidemiological studies in a nonbiased national cohort in Sweden. *J Clin Endocrinol Metab* 2014 Apr;99(4):1425-32.
- (66) Mallappa A, Sinaii N, Kumar P, Whitaker MJ, Daley LA, Digweed D, et al. A phase 2 study of Chronocort, a modified-release formulation of hydrocortisone, in the treatment of adults with classic congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2015 Mar;100(3):1137-45.
- (67) Nimkarn S, New MI. Steroid 11beta-hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia. *Trends Endocrinol Metab* 2008 Apr;19(3):96-9.
- (68) Sahakitrungruang T. Clinical and molecular review of atypical congenital adrenal hyperplasia. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2015 Mar;20(1):1-7.
- (69) Miller WL. Disorders in the initial steps of steroid hormone synthesis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2016 Mar 6.
- (70) Collett-Solberg PF, Gallicchio CT, Coelho SC, Siqueira RA, Alves ST, Guimaraes MM. Endocrine diseases, perspectives and care in Turner syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2011 Nov;55(8):550-8.
- (71) Morgan T. Turner syndrome: diagnosis and management. *Am Fam Physician* 2007 Aug 1;76(3):405-10.
- (72) Price WH, Clayton JF, Collyer S, De MR, Wilson J. Mortality ratios, life expectancy, and causes of death in patients with Turner's syndrome. *J Epidemiol Community Health* 1986 Jun;40(2):97-102.
- (73) Oktay K, Bedoschi G, Berkowitz K, Bronson R, Kashani B, McGovern P, et al. Fertility Preservation in Women with Turner Syndrome: A Comprehensive Review and Practical Guidelines. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2015 Oct 17.
- (74) Gawlik A, Hankus M, Such K, Drosdzol-Cop A, Madej P, Borkowska M, et al. Hypogonadism and Sex Steroid Replacement Therapy in Girls with Turner Syndrome. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2016 Mar 25.
- (75) Bondy CA. Care of girls and women with Turner syndrome: a guideline of the Turner Syndrome Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2007 Jan;92(1):10-25.
- (76) Webber L, Davies M, Anderson R, Bartlett J, Braat D, Cartwright B, et al. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod* 2016 May;31(5):926-37.
- (77) Lee MC, Conway GS. Turner's syndrome: challenges of late diagnosis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014 Apr;2(4):333-8.
- (78) Bouet PE, Godbout A, El HH, Lefebvre M, Berube L, Dionne MD, et al. Fertility and Pregnancy in Turner Syndrome. *J Obstet Gynaecol Can* 2016 Aug;38(8):712-8.
- (79) Groth KA, Skakkebaek A, Host C, Gravholt CH, Bojesen A. Clinical review: Klinefelter syndrome--a clinical update. *J Clin Endocrinol Metab* 2013 Jan;98(1):20-30.
- (80) Chang S, Skakkebaek A, Gravholt CH. Klinefelter Syndrome and medical treatment: hypogonadism and beyond. *Hormones (Athens)* 2015 Oct;14(4):531-48.
- (81) Bojesen A, Stochholm K, Juul S, Gravholt CH. Socioeconomic trajectories affect mortality in Klinefelter syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2011 Jul;96(7):2098-104.
- (82) Shores MM, Smith NL, Forsberg CW, Anawalt BD, Matsumoto AM. Testosterone treatment and mortality in men with low testosterone levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2012 Jun;97(6):2050-8.
- (83) Kliesch S, Zitzmann M, Behre HM. [Fertility in patients with Klinefelter syndrome (47,XXY)]. *Urologe A* 2011 Jan;50(1):26-32.
- (84) Morales A, Bebb RA, Manjoo P, Assimakopoulos P, Axler J, Collier C, et al. Diagnosis and management of testosterone deficiency syndrome in men: clinical practice guideline. *CMAJ* 2015 Dec 8;187(18):1369-77.
- (85) Bhasin S, Pencina M, Jasuja GK, Travison TG, Coviello A, Orwoll E, et al. Reference ranges for testosterone in men generated using liquid chromatography tandem mass spectrometry in a community-based sample of healthy nonobese young men in the Framingham Heart Study and applied to three geographically distinct cohorts. *J Clin Endocrinol Metab* 2011 Aug;96(8):2430-9.
- (86) Radicioni AF, Ferlin A, Balercia G, Pasquali D, Vignozzi L, Maggi M, et al. Consensus statement on diagnosis and clinical management of Klinefelter syndrome. *J Endocrinol Invest* 2010 Dec;33(11):839-50.
- (87) Samango-Sprouse C, Stapleton EJ, Lawson P, Mitchell F, Sadeghin T, Powell S, et al. Positive effects of early androgen therapy on the behavioral phenotype of boys with 47,XXY. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2015 Jun;169(2):150-7.
- (88) Nieschlag E, Ferlin A, Gravholt CH, Gromoll J, Kohler B, Lejeune H, et al. The Klinefelter syndrome: current management and research challenges. *Andrology* 2016 May;4(3):545-9.

-
- (89) Barth J, Mollmann HW, Wagner T, Hochhaus G, Derendorf H. [Problems of equivalency points during therapy with glucocorticoids. A comparison of the clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of prednisolone and methylprednisolone]. *Dtsch Med Wochenschr* 1994 Dec 2;119(48):1671-6.
 - (90) Rivkees SA, Crawford JD. Dexamethasone treatment of virilizing congenital adrenal hyperplasia: the ability to achieve normal growth. *Pediatrics* 2000 Oct;106(4):767-73.
 - (91) Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* 1969 Jun;44(235):291-303.
 - (92) Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child* 1970 Feb;45(239):13-23.
 - (93) PRADER A. [Genital findings in the female pseudo-hermaphroditism of the congenital adrenogenital syndrome; morphology, frequency, development and heredity of the different genital forms]. *Helv Paediatr Acta* 1954 Jul;9(3):231-48.
 - (94) Kahl H, Schaffrath RA, Schlaud M. [Sexual maturation of children and adolescents in Germany. Results of the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2007 May;50(5-6):677-85.
 - (95) Hughes I. Congenital adrenal hyperplasia: phenotype and genotype. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002 Dec;15 Suppl 5:1329-40.
 - (96) Meyer-Bahlburg HF, Gruen RS, New MI, Bell JJ, Morishima A, Shimshi M, et al. Gender change from female to male in classical congenital adrenal hyperplasia. *Horm Behav* 1996 Dec;30(4):319-32.
 - (97) Khatrab A, Yau M, Qamar A, Gangishetti P, Barhen A, Al-Malki S, et al. Long term outcomes in 46, XX adult patients with congenital adrenal hyperplasia reared as males. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2016 Apr 25.
 - (98) Stikkelbroeck NM, Otten BJ, Pasic A, Jager GJ, Sweep CG, Noordam K, et al. High prevalence of testicular adrenal rest tumors, impaired spermatogenesis, and Leydig cell failure in adolescent and adult males with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 Dec;86(12):5721-8.
 - (99) Arlt W, Willis DS, Wild SH, Krone N, Doherty EJ, Hahner S, et al. Health status of adults with congenital adrenal hyperplasia: a cohort study of 203 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2010 Nov;95(11):5110-21.
 - (100) Muthusamy K, Elamin MB, Smushkin G, Murad MH, Lampropoulos JF, Elamin KB, et al. Clinical review: Adult height in patients with congenital adrenal hyperplasia: a systematic review and metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010 Sep;95(9):4161-72.
 - (101) Finkelstein GP, Kim MS, Sinai N, Nishitani M, Van RC, Hill SC, et al. Clinical characteristics of a cohort of 244 patients with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2012 Dec;97(12):4429-38.
 - (102) Sciannamblo M, Russo G, Cuccato D, Chiumello G, Mora S. Reduced bone mineral density and increased bone metabolism rate in young adult patients with 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2006 Nov;91(11):4453-8.
 - (103) Chang S, Skakkebaek A, Trolle C, Bojesen A, Hertz JM, Cohen A, et al. Anthropometry in Klinefelter syndrome--multifactorial influences due to CAG length, testosterone treatment and possibly intrauterine hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 2015 Mar;100(3):E508-E517.
 - (104) Lanfranco F, Kamischke A, Zitzmann M, Nieschlag E. Klinefelter's syndrome. *Lancet* 2004 Jul 17;364(9430):273-83.
 - (105) Bojesen A, Juul S, Gravholt CH. Prenatal and postnatal prevalence of Klinefelter syndrome: a national registry study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003 Feb;88(2):622-6.
 - (106) Aksglaede L, Juul A. Testicular function and fertility in men with Klinefelter syndrome: a review. *Eur J Endocrinol* 2013 Apr;168(4):R67-R76.
 - (107) Quigley CA, Crowe BJ, Anglin DG, Chipman JJ. Growth hormone and low dose estrogen in Turner syndrome: results of a United States multi-center trial to near-final height. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 May;87(5):2033-41.
 - (108) Nadeem M, Roche EF. Bone health in children and adolescent with Turner syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2012;25(9-10):823-33.

8 Verzeichnis der Abkürzungen und Akronyme (alphabetisch)

ACTH	Adrenocorticotrophes Hormon
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung
AGS	Adrenogenitales Syndrom
AHC	X-linked adrenal hypoplasia congenital
AIS	Androgen Insensitivity Syndrome
AMH	Anti-Müller-Hormon
AMH	Anti-Müller-Hormon
BMD	Bone mass density [g/cm ²]
BMI	Body Mass Index [kg/m ²]
CAH	Congenital adrenal hyperplasia (=AGS)
CRH	Corticotropin releasing Hormon
DAX-1	Dosage-sensitive sex reversal - Adrenal hypoplasia congenital critical region on the X chromosome 1
DHT	Dihydrotestosteron
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DSD	Disorder of sex development auch Disorder of sex differentiation
dsDNA-AK	Antikörper gegen Doppelstrang-DANN
DXA	Dual-Röntgen-Absorptiometrie-Verfahren Messverfahren zur Knochendichtemessung Akronym Vom Englischen D ual-energy X -ray A bsorptiometry
Engl.	Englisch
ESHRE	European Society of Human Reproduction and Embryology
ESPE	European Society for Paediatric Endocrinology
etc.	et cetera
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
GC	Glucocorticoid
ggf.	Gegebenenfalls
GH	GrowthHormon
hCG	Human Chorionic Gonadotrophin
ICD-10	International Classification of Diseases
KS	Klinefelter-Syndrom
LAMP	Name des Krankenhausinformationssystems der Medizinischen Klinik IV des Klinikums der Universität München Akronym aus den Zugrunde liegenden Plattformen L inux, A pache, M ySQL, P HP
LB	Lebendgeburten
LH	Luteinisierendes Hormon
LWK	Lendenwirbelkörper
LWPES	Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society Seit 2010 umbenannt in Pediatric Endocrine Society (PES)
MC	Mineralocorticoid
MRKH	Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser Syndrom
M-TESE	Mikrochirurgische testikuläre Dissektionstechnik zur Spermengewinnung
o.n.A	ohne nähere Angaben
OAT-Syndrom	Oligoasthenozoospermie-Syndrom
OP(s)	Operationen (Plural Operationen)
pqCT	periphere quantitative Computertomographie Messverfahren zur Knochendichtemessung
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
SD	Standard deviation (= Standardabweichung)
SF-1	Steroidogenic factor-1 (Kernrezeptor und Transkriptionsfaktor)
SOX-9	SRY-related HMG-box Gen 9
SRY	Sex determining region of Y-Gen
STAR	Steroidogenic acute regulatory protein
TART	Testikuläre adrenale Resttumore
TDF	Testis-determining factor
TS	Turner-Syndrom
WAGR	Syndrom assoziiert mit WT-1-Defekt: W ilms-Tumor, A niridie, G enitalanomalien, R etardierung
WT-1	Wilms-Tumor--Suppressor-Gen 1
z.B.	zum Beispiel

9 Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Martin Reincke möchte ich für die Möglichkeit danken, meine Doktorarbeit an der Medizinischen Klinik IV des Klinikums der Universität München verfassen zu dürfen.

Der größte Dank gilt meiner Doktormutter Frau PD Dr. Nicole Reisch, die mich in allen Phasen dieser Arbeit aufs vorbildlichste unterstützte. Von der Planung über die Datenerhebung, -analyse und -interpretation bis hin zur Korrektur stand sie mir mit Ihrer herausragenden wissenschaftlichen Expertise in überaus engagierter und motivierender Art und Weise zur Seite. Für eine spannende und lehrreiche Promotionszeit möchte ich mich ganz herzlich bei Ihr bedanken!

Des Weiteren möchte ich Herrn Helmut Hall für die stets engagierte und pragmatische Hilfe bei EDV-Angelegenheiten danken, sowie den Mitarbeiterinnen im Sekretariat der Endokrinologischen Ambulanz für die geduldige Hilfe bei der Bereitstellung von Patientenakten. Ein großes Dankeschön gilt auch Frau Kerstin Schaefer für die überaus freundliche Hilfe bei allen organisatorischen Angelegenheiten.

Ein persönlicher Dank geht an meine engste Familie für die großartige Unterstützung - nicht nur bei diesem Projekt - allen voran an meine lieben Eltern und meine wundervolle Frau Rosanna.